Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch

Untersuchungen zur Methode der Chinidinbestimmung in Plasma, Blut und Kapillarblut

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Klaus Wolfgang Dieterich
aus Stuttgart

Gießen 1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545932_0046

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. G. Lasch

Untersuchungen zur Methode der Chinidinbestimmung in Plasma, Blut und Kapillarblut

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Klaus Wolfgang Dieterich
aus Stuttgart

Gießen 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. Hj. Staudinger
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. J. Dengler
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. H. W. Rautenburg
3. Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Szasz

Meiner Mutter

in Dankbarkeit

Gliederung

A. Einleitung: Chinidin — Seite

I. Allgemeines 1
II. Pharmakologie 3
III. Nebenwirkungen 4
IV. Kontraindikationen 4
V. Darreichungsformen 5
VI. Fragestellung 6

B. Methodik

I. Reagenzien 8
II. Erstellung einer Eichkurve 9
III. Technik der Bestimmungsmethode 9
IV. Zuverlässigkeit (reliability) der Methode 12

C. Hauptversuche

I. Versuchsanordnung 17
II. Ergebnisse
a.) Konzentrationen in Plasma, Blut und Kapillarblut nach Einnahme von Chinidin Duriles(R) 19
b.) Konzentrationen in Plasma, Blut und Kapillarblut nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler(R) 21
c.) Vergleich der 6-Stundenwerte nach Einnahme von Chinidin Duriles(R) und Chinidinum purum Buchler(R) 23
d.) Vergleich der 6-Stundenwerte mit den jeweiligen Maximalwerten nach Einnahme von Chinidin Duriles(R) 25
e.) Vergleich der 6-Stundenwerte mit den jeweiligen Maximalwerten nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler(R) 28
f.) Parameter der BATEMAN-Funktion bei 2 Patienten der Chinidinum-purum-Serie 30

Seite

D. Darstellung und Besprechung der Ergebnisse 33

E. Zusammenfassung 36

F. Tabellen 37

G. Literaturverzeichnis 62

A. Einleitung : Chinidin

I. Allgemeines

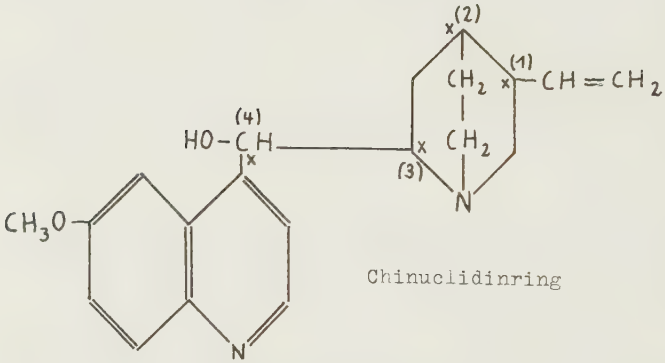
Die Gruppe der China-Alkaloide umfaßt ca. 30 verschiedene, zum Teil stereoisomere Pflanzenbasen, die aus der Rinde und den Wurzeln subtropischer Bäume der Gattungen Cinchona und Renijia, beides Rubiaceen Arten , isoliert werden können.

Seit etwa 1630 war die Chinarinde ein gesuchtes Fiebermittel. Heute wird Cortex Chinae noch als Stomachicum verwendet.

Von PELLETIER und CAVENTOU wurde 1820 das Chinin entdeckt, das mit Chinidin stereoisomer ist. Das rechtsdrehende Chinidin wurde 1853 von PASTEUR isoliert.

Um die Konstitutionsaufklärung der China-Alkaloide haben sich besonders KOENIGS, STRAMP und P. RABE (P. RABE, Synthese des Dihydrochinins, 1931) verdient gemacht.

Chinidin ist mit Chinin stereoisomer, und hat folgende Strukturformel:



Chinuclidinring

Chinolinkern

Das Chinidin unterscheidet sich vom Chinin am asymetrischen C-Atom (3).
Es besitzt 4 asymetrische C-Atome (siehe obige Formel 1, 2, 3 und 4). Der Aufbau des Chinidinmoleküls besteht aus zwei verschiedenen Ringsystemen:
dem Chinolinkern und einem sogenannten Chinuclidinring. An den Chinuclidinring ist die antiarrhythmische Wirkung gebunden.

1914 beschrieb WENCKEBACH die antiarrhythmische Wirkung von Chinin.
1918 stellte FREY fest, daß Chinidin wesentlich stärker antiarrhythmisch wirkt als Chinin. Seither wird die antiarrhythmische Wirkung von Chinidin therapeutisch genutzt.

II. Pharmakologie:

Wirkung am Herzmuskel: Chinidin vermindert den Kaliumefflux während der Repolarisationsphase und hat dadurch einen membranstabilisierenden Effekt (HOLLAND, 1957; ARMITAGE, 1957). Die Wirkung kommt durch Bindung des Chinidins an die Membranlipoproteide zustande (CONN und LUCHI, 1961).

Die relative Refraktärzeit wird verlängert (VAUGHAN-WILLIAMS, 1958). Die Leitungsgeschwindigkeit in Vorhof und Kammer wird vermindert (SOKOLOW, 1951). Die Reizbarkeit wird herabgesetzt (DAWES, 1946; WEIDMANN, 1955). Die Kontraktionsamplitude wird verkleinert (HOLLAND,1957). Der Vagustonus nimmt ab (HIATT, 1945) und es kommt zu einer "Vasodepression" (FERRER und andere, 1948).
Die Wirkung auf die Leitungsgeschwindigkeit und auf die Reizbarkeit bewirken in der Hauptsache den antiarrhythmischen Effekt des Chinidins.

III. Nebenwirkungen:

Kardial: QRS-Verbreiterung bis zum Schenkelblock, AV-Überleitungsstörung bis zum AV-Block und Asystolie, ventrikuläre Extrasystolen, Kammertachycardien bis zum Kammerflattern oder -flimmern. Blutdruckabfall.

ZNS: Verschlechterung des Hörvermögens, Ohrensausen, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Verwirrungszustände, Gleichgewichtsstörungen und Tremor.

Magen-Darmtrakt: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalkrämpfe. Diese Erscheinungen beruhen hauptsächlich auf der lokalen Reizwirkung des Chinidins auf die Schleimhäute.

IV. Kontraindikationen:

Chinidinidiosynkrasie oder -Überempfindlichkeit (sehr selten). Es kommt dabei zu Kollaps, Koma und Konvulsionen. Außerdem wurden beobachtet: Urticaria, Quincke`sches Ödem, Purpura und Asthma, Thrombozytopenien sowie Fieber. Es sollte daher jede Chinidin Therapie mit einer Testdosis von 0,2 g begonnen werden.

Bei ausgeprägter Herzinsuffizienz oder Myokarditis (negativ-ionotrope Wirkung!), partiellen oder kompletten Schenkelblockbildern sowie bei einer Hypokaliämie (K 3,5 mval/L) verbietet sich eine Therapie mit Chinidin.

Die Toxizität hängt mehr mit der Höhe des Serumspiegels als mit der individuellen Chinidindosis zusammen (SOKOLOW, 1950), d.h. die Korrelation

zwischen Dosis und toxischen Komplikationen ist gering, genauer ist die Korrelation zwischen Serumspiegel und toxischer Myocardwirkung.
Gefährliche toxische Reaktionen wurden bei einem Serumspiegel von 6 µg/ml in 1 %, bei 8 - 10 µg/ml in 30 %, und bei Serumspiegel über 14 µg/ml sogar mit 65 % angegeben (SOKOLOW, 1950 und 1956).

Bei einer Chinidintherapie, besonders bei Tagesdosen über 1,5 g, sollte daher neben der Beobachtung des Serumspiegels vor jeder Dosissteigerung ein EKG angefertigt werden. Außerdem sollte Kalium im Serum bestimmt werden. Die Dosis muß reduziert werden, bzw. die Therapie abgebrochen werden, wenn der QRS-Komplex um mehr als 25 % verbreitert ist, gekoppelte Kammerextrasystolen, oder ein AV-Knotenrhythmus auftritt. Ebenso empfiehlt sich ein Abbruch der Therapie bei Auftreten von Vorhofflattern mit 2:1 Überleitungsblock und hoher Kammerfrequenz (über 120/min).
Häufige Blutdruck- und Pulskontrollen sind selbstverständlich.

Heute wird Chinidin am häufigsten nach erfolgreicher Defibrillation durch Elektroschock bei Vorhofflimmern verwendet, um den erzwungenen Sinusrhythmus aufrecht zu erhalten. Außerdem wird es mit Vorsicht bei Vorhofflattern eingesetzt. Ferner zur Prophylaxe und Behandlung von paroxysmaler Tachycardie, sowie verschiedenen Formen von Extrasystolen.

V. Darreichungsformen:

1. Chinidinum purum- und sulfuricum-Präparate.

Vorteil: rasche Abklingquote, daher zur Neueinstellung geeignet.

Nachteil: Einnahme in 2 - 4 stdl. Abstand erforderlich,

da die Halbwertszeit des Chinidins im Organismus ca. zwei Stunden beträgt (CONN, 1964).

2. Chinidin-Duriles(R), ein Depot-Präparat.

In ein poröses, unlösliches Poly-vinylchloridgerüst in Tablettenform sind 0,25 g Chinidin bisulfuricum = 0,2 g Chinidinsulfat eingebettet. Diese Tablette gibt in vitro 40% der gesamten Dosis in der ersten Stunde, den Rest gleichmäßig über 8 Stunden ab (SJÖGREN, 1960). Diese Form wird heute fast ausschließlich zur Dauertherapie eingesetzt.

Es wurden nun von verschiedenen Autoren immer wieder die Höhe der Chinidin Plasmaspiegel nach Einnahme von Chinidin-Präparaten bestimmt. Es sollte dadurch geklärt werden bei welchen Konzentrationen Rezidive, bzw. Nebenwirkungen auftreten (CRAMER et al., 1963; SIITONEN, 1964; CULLHED et al., 1966).

Auch heute interessiert diese Frage immer noch, besonders beim Auftreten von Nebenwirkungen und Rezidiven.

VI. Fragestellung:

In der vorliegenden Arbeit sollte gezeigt werden, ob die von den meisten Autoren gewählte Bestimmungsmethode: Doppelextraktionsmethode nach BRODIE und UDENFRIED in einer Modifikation von CRAMER und ISAKSSON zur quantitativen Bestimmung von Chinidin im Serum, geeignet ist, Chinidin auch aus Blut zu bestimmen.

Zweitens sollte gezeigt werden, ob die Methode geeignet ist, die Bestimmung in 0,2 ml Kapillarblut durchzuführen.

Drittens sollten die Chinidinspiegel im Plasma, Venen-

blut sowie Kapillarblut nach Einnahme von Chinidinum purum Präparaten, verglichen werden mit den Serumspiegeln nach Einnahme des Depotpräparates Chinidin-Durules (R).

B. Methodik

Die quantitative Bestimmung von Chinidin beruht auf seiner Fähigkeit in saurer Lösung zu fluoreszieren. Die grundlegenden Prinzipien für die Extraktion und die quantitative Bestimmung fluoreszierender organischer Basen aus biologischem Material wurden hauptsächlich von BRODIE (1947), und UDENFRIED et al. (1947) erarbeitet.
Auf diesen Prinzipien beruht auch die von uns gewählte Doppelextraktionsmethode von BRODIE und UDENFRIED et al. (1947) in der Modifikation von CRAMER und ISAKSSON (1963) zur Bestimmung von Chinidin aus Plasma.

I. Reagenzien:

Es dürfen nur Reagenzien "pro Analysi" verwendet werden.

1. Chinidinum purum wasserfrei
   $C_{20}H_{24}O_2N_2$ Mol.Gew.: 324,43

   Schmelzpunkt Literatur: 172°

   Schmelzpunkt gefunden: 171°

2. Benzol "Merck" redestilliert und fluoreszenzfrei.

3. Natronlauge 0,1 n "pro Analysi Merck".

4. Natronlauge 1 n "pro Analysi Merck".

5. Schwefelsäure 0,1 n "pro Analysi Merck".

6. Natriumoxalat "Merck".

II. Erstellung einer Eichkurve:

Zunächst wurde eine Stammlösung hergestellt. Dazu wurden 100,0 mg Chinidinum purum in 0,1 n Schwefelsäure ad 1 000,0 aufgelöst. Diese Stammlösung ist mehrere Monate im Eisschrank haltbar.

Aus dieser Stammlösung wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt, mit Konzentrationen von 0,001 µg/ml bis 10µg/ml.

Die Fluoreszenz der einzelnen Konzentrationen wurde im Aminco-Bowmann-Spectrofluorimeter bei einer Anregung von 340 nm und einer Fluoreszenz von 450 nm gemessen.

Bei den Konzentrationen von 0,01 µg/ml bis 10 µg/ml ergab sich eine strenge Linearität zwischen Konzentration und den am Aminco-Bowmann-Spectrofluorimeter abgelesenen Skalenteile (siehe Tabellen). Im Bereich von 0,001 µg/ml - 0,01 µg/ml war die Linearität nicht mehr gegeben. Dieser Konzentrationsbereich spielte in den Hauptversuchen keine Rolle.

Siehe Tabellen Seite 38 , sowie graphische Darstellung Seite 42 bis 44.

III. Technik der Bestimmungsmethode:

1. In zwei Glasstopfengläschen (30 ml) mit eingeschliffenen Glasstopfen, die je 1 ml 0,1 n - Natronlauge enthielten wurden tropfenweise unter Umschwenken je 0,5 ml Plasma, bzw. 0,5 ml Blut gegeben.
Anschließend wurde in jedes Gläschen 7,5 ml Benzol zugegeben.

2. Die Gläschen wurden 5 Minuten lang kräftig geschüttelt, danach 10 Minuten mit der Laborzentrifuge (ca. 3 000 Upm) zentrifugiert.

3. 5 ml des klaren Benzolextraktes wurden in je zwei neue 30 ml Glasstopfengläschen übertragen, die je 5,0 ml 0,1 n Schwefelsäure enthielten.

4. Die Gläschen wurden 5 Minuten lang kräftig geschüttelt, und danach 10 Minuten lang zentrifugiert.

5. Nach Absaugen der oberen Benzolphase wurde der Schwefelsäureextrakt mittels einer Pipette in eine Glasküvette (Fa. Ellma) übertragen.

6. Die schwefelsaure Lösung wurde im Aminco-Bowmann-Spectrofluorimeter bei folgenden Wellenlängen gemessen: Anregung 340 nm, Fluoreszenz 450 nm.

Die Maxima der Anregungs- und Fluoreszenzspektren wurden vor den Versuchen ermittelt. Es wurde der Messbereich aufgesucht bei dem ein bestimmter Chinidin-Standard in 0,1 n Schwefelsäure den größten Ausschlag am Messgerät anzeigte. Diese Einstellung (Anregung 340 nm, Fluoreszenz 450 nm) wurde für alle weiteren Messungen konstant eingehalten.

Für die Bestimmungen aus 0,5 ml Blut sowie 0,2 ml Blut wurden in den entsprechenden Gläschen vor Einbringen des Blutes, 0,5 bzw. 0,2 ml 10% Natriumoxalatlösung verdampft. Das an der Wand anhaftende feinkristalline Oxalat wurde durch vorsichtiges Schwenken gelöst und dadurch eine Gerinnung verhindert. Anschließend wurde die Natronlauge zugesetzt. Der übrige Gang war der oben beschriebenen Methode völlig analog.

Bei der Bestimmung aus 0,2 ml Kapillarblut wurden zu dem ungerinnbar gemachten Blut (s. oben), 0,5 ml 0,1 n - Natronlauge zugesetzt, danach 3,0 ml Benzol. 2,0 ml der Benzolphase wurden mit 2,0 ml 0,1 n - Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die chinidinhaltige Schwefelsäure zur Messung gebracht. Plasma wurde durch unmittelbares Zentrifugieren nach der Blutentnahme gewonnen.

Um die individuellen Schwankungen der Eigenfluoreszenz von Plasma- bzw. Blutproben verschiedener Versuchspersonen auszugleichen wurde mit einem sogenannten "inneren Standard" gearbeitet.

Dabei wurden bei den Hauptversuchen von jeder Versuchsperson jeweils drei Plasma- bzw. Blutproben gemessen, denen 0,5 µg Chinidin, enthalten in 0,5 ml 0,1 n - Schwefelsäure, bzw. 0,2 µg Chinidin enthalten in 0,2 ml 0,1 n Schwefelsäure zugesetzt wurde. Die zugefügte Schwefelsäure wurde anschließend durch 2 Tropfen 1 n - Natronlauge, bzw. durch 1 Tropfen 1 n - Natronlauge neutralisiert. Danach wurden diese Proben nach den unter 1 - 5 gezeigten Anweisungen behandelt. Die parallel laufende Bestimmung, zum gleichen Zeitpunkt abgenommene Blut- bzw. Plasmaproben, enthielten demnach 0,5 µg bzw. 0,2 µg weniger Chinidin, als die Proben mit innerem Standard.
Darauf beruhte die rechnerische Umrechnung von den am Amico-Bowmann abgelesenen Skalenteilen zu den realen Chinidinkonzentrationen.

IV. Kommentare und Beurteilung der Methode.

1. Reinigung der Geräte

Alle Geräte wurden vor jeder Bestimmung zunächst mechanisch mit Bürste und Spülmittel (Pril) gereinigt, anschließend für 4 - 6 Stunden in ein Bichromatschwefelsäurebad gebracht. Dadurch wurden alle Substanzen mit Interferenzwirkung sowie fluoreszierende Verunreinigungen beseitigt. Nach dem Bichromatschwefelsäurebad wurden alle Geräte 5mal mit Wasser, dann 3mal mit Aqua dest. und schließlich 2mal mit Aqua bidest. gespült. Bei einer weniger gründlichen Reinigung waren z.T. größere Schwankungen gefunden worden.
Bei allen hier aufgeführten Messungen wurden die Geräte in der oben geschilderten Art gereinigt.

2. Spezifität der Methode

Die Spezifität der Methode wurde durch Dünnschichtchromatographie überprüft. Mehrere Proben von schwefelsauren Extrakten, gewonnen nach oben beschriebenem Verfahren aus Plasma und Blut von mit Chinidin behandelten Personen, und reines Chinidin in schwefelsaurer Lösung wurden aufgetragen und nach der Entwicklung im UV-Licht betrachtet. Beim Vergleich fand sich nur ein fluoreszierender Fleck, der dem Rf-Wert des Chinidins entsprach.

3. Richtigkeit der Methode

Praktisches Vorgehen (Zusatzversuche)

Plasma bzw. Oxalatblut (wie oben beschrieben) wurden bestimmte Mengen Chinidin in 0,1 n - schwefelsaurer Lösung zugesetzt, anschließend wurde 6 Std. bei 37°C inkubiert. Die durch die Schwefelsäure entstandene Säuerung wurde zuvor durch äquivalente Mengen 1 n - Natron-

lauge ausgeglichen. Die so gewonnenen Proben wurden wie oben beschrieben gemessen. Zur Erlangung der Leerwerte wurden vom gleichen Plasma bzw. Blut gleiche Mengen ohne Chinidinzusatz mit Schwefelsäure und Natronlauge behandelt, und die Extraktionsmethode durchgeführt.

Die gewonnenen Messwerte wurden nach Abzug der Leerwerte in Beziehung gesetzt zu Messwerten die von schwefelsauren Chinidinlösungen stammten, die eine bekannte Chinidinkonzentration enthielten. Alle Bestimmungen wurden doppelt durchgeführt, der jeweilige Mittelwert zur Berechnung verwendet.
Um eine möglichst vollständige Recovery zu erhalten, mußte das Verhältnis zwischen organischer und anorganischer Phase über 3:1 liegen. Das Verhältnis zwischen Benzol und Schwefelsäure war weniger wichtig, um eine vollständige Reextraktion zu erhalten, mußte es unter 15:1 liegen.

Ergebnisse

Beispiel eines Versuches

0,5 ml Plasma enthielten eine Ausgangskonzentration von $\frac{5}{3}$ µg/ml Chinidin. Durch Verdünnungsvorgänge bei der Extraktionsmethode gelangte $\frac{1}{15}$ der Ausgangskonzentration theoretisch zur Messung. Im Beispiel

$$\frac{5}{3} \times \frac{1}{15} = \frac{1}{9} \text{ µg/ml} = 100 \%$$

Die erhaltene Meßlösung wurde in Beziehung gesetzt mit einer schwefelsauren Lösung, die 0,1 µg/ml Chinidin enthielt.

Nach Abzug der Leerwerte für Plasma nach Behandlung durch die Extraktionsmethode wurden folgende Werte erhalten:

0,1 µg/ml Chinidin in 0,1 H_2SO_4 ergaben	67,8 ST
Die durch den Extraktionsvorgang erhaltene Messlösung ergab	68,3 ST

Es galt also:

$$x \text{ µg/ml Chinidin} = \frac{68{,}3 \times 0{,}1}{67{,}8} = 0{,}1007 \text{ µg/ml}$$

$$\frac{1}{9} \text{ µg/ml} = 100 \%$$

$$0{,}1007 \text{ µg/ml} = x \% \quad x = \frac{0{,}1007 \times 100 \times 9}{1} = 90{,}03 \%$$

In jeweils 4 Rückgewinnungsversuchen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

a) Recovery aus 0,5 ml Plasma:

Zugegebene Menge	Zurückgewonnene M.	Rückgew. %
1,6... µg/ml	1,5 µg/ml	90,0
10,0 µg/ml	9,0 µg/ml	90,0
16,6... µg/ml	16,25µg/ml	97,5
25,0 µg/ml	25,07µg/ml	100,3

Im Mittel wurden 94,4 % (90 - 100,3 %) zurückgewonnen.

b) Recovery aus 0,5 ml Blut:

Zugegebene Menge	Zurückgewonnene M.	Rückgew. %
1,6... µg/ml	1,73 µg/ml	103,9
16,6... µg/ml	13,45 µg/ml	80,7
20,0 µg/ml	16,58 µg/ml	82,9
28,5 µg/ml	22,20 µg/ml	77,7

Im Mittel wurden 86,3 % (77,7 - 103,9) zurückgewonnen.

c) Recovery aus 0,2 ml Kapillarblut:

Zugegebene Menge	Zurückgewonnene M.	Rückgew. %
4,0 µg/ml	3,62 µg/ml	90,5
10,0 µg/ml	9,74 µg/ml	97,4
20,0 µg/ml	19,72 µg/ml	98,6
40,0 µg/ml	41,76 µg/ml	104,4

Im Mittel wurden 97,7 % (90,5 - 104,4 %) zurückgewonnen.

4. Empfindlichkeit der Methode.
Siehe Anhang: zur Linearität der fluorimetrischen
Meßwerte.

C. Hauptversuche

I. Versuchsanordnung

Bei den Hauptversuchen wurde sechs Patienten (im Folgenden als Patient 1 bis 6 bezeichnet) 10 mg Chinidinbisulfat pro Kilogramm Körpergewicht in Form von Chinidin-Duriles (R), sechs weiteren Patienten (im Folgenden als Patient 7 bis 12 bezeichnet) äquivalente Dosen von Chinidinum purum, in Form von Chinidinum purum Buchler verabfolgt.

Die Dosis wurde jeweils unmittelbar nach einem Standardfrühstück, bestehend aus zwei Brötchen, 25,0 Butter, 50,0 Marmelade sowie zwei Tassen klinikublichen Kaffees, verabfolgt. Vierundzwanzig Stunden vor dem Versuch erhielten alle Patienten eine einmalige Testdosis Chinidin purum in Form von einer Tablette Chinidinum purum Buchler (R) gleich 0,2 g Chinidinum purum, um eine Idiosynkrasie gegen Chinidin auszuschließen.

Unmittelbar vor der Chinidineinnahme wurde allen Patienten Blut und Kapillarblut zur Bestimmung der Leerwerte im Plasma, Blut und Kapillarblut abgenommen. Um die genaue Dosis pro Kilogramm Körpergewicht verabfolgen zu können, mußte jeweils eine Tablette des Depotpräparates Chinidin Duriles (R), sowie 1 Tabl. des Präparates Chinidinum purum Buchler (R) zerkleinert werden.

Zuvor wurden fünf mal 10 Tabletten Chinidin Duriles (R) sowie fünf mal 10 Tabletten Chinidinum purum Buchler (R) auf der Analysenwaage abgewogen.

Zehn Tabletten Chinidinum Duriles (R) wogen im Mittel 5,645 g und entsprachen 2,5 g Chinidinbisulfat.

Zehn Tabletten Chinidinum purum Buchler (R) wogen im Mittel 4,7275 g und entsprachen 2,0 Chinidinum purum.

2,0 Chinidinum purum entsprechen 3,211 Chinidinbisulfat. Alle Patienten erhielten eine Dosis von 10 mg Chinidinbisulfat pro Kilogramm Körpergewicht beziehungsweise eine äquivalente Menge Chinidinum purum pro kg Körpergewicht, in Form von ganzen Tabletten und einem ergänzenden Bruchstück einer Tablette.

II. Ergebnisse

a.) Die Chinidinkonzentration in Plasma, Blut und Kapillarblut wurde nach der oben beschriebenen Methode bei Patient 1 bis 6 nach Einnahme von Chinidin Duriles(R) bestimmt. Bei Patient 1 bis 4 nach 30, 60, 90, 120, 180 sowie nach 360 Minuten. Bei Patient 5 und 6 wurde außerdem die Konzentration nach 480 Minuten ermittelt.

Ergebnisse Seite 19

b.) Bei den Patienten 7 bis 12, die äquivalente Dosen Chinidinum purum Buchler(R) eingenommen hatten, wurde bei Patient 7, 8 und 9 die Konzentration von Chinidin im Plasma, Blut und Kapillarblut nach 30, 60, 90, 120, 180 und 360 Minuten bestimmt, bei Patient 10, 11 und 12 zusätzlich die Konzentration nach 480 Minuten.

Ergebnisse Seite 21

Bei Patient 1 bis 6 ergaben sich nach Einnahme von 10 mg Chinidinbisulfat pro kg Körpergewicht in Form von Chinidin-Duriles(R) folgende Werte:

Chinidinum Duriles (R)

Pat.	Zeit	µg/ml Plasma	µg/ml Blut	µg/ml Kapbl.
	30′	0,00	0,00	0,00
	60′	0,70	0,67	1,45
1	90′	0,92	0,82	2,15
	120′	0,96	1,21	1,90
	180′	1,04	1,26	2,05
	360′	1,46	1,62	4,10
	30′	0,60	0,56	0,60
	60′	1,44	1,48	1,00
2	90′	1,94	1,62	1,40
	120′	2,24	2,52	1,85
	180′	3,00	2,88	1,85
	360′	2,22	2,16	1,25
	30′	0,16	0,017	0,41
	60′	0,53	0,24	1,05
3	90′	0,78	0,58	0,86
	120′	0,56	0,62	1,08
	180′	2,35	0,67	1,40
	360′	1,77	0,76	1,15
	30′	0,06	0,084	0,075
	60′	0,02	0,084	0,075
4	90′	0,02	0,084	-
	120′	0,24	0,19	0,45
	180′	1,59	1,32	0,52
	360′	1,36	1,32	1,21
	30′	0,27	0,66	0,84
	60′	0,87	0,93	2,00
	90′	1,34	1,61	1,81
5	120′	1,44	1,22	1,31
	180′	1,13	1,19	1,15
	360′	1,01	1,15	1,17
	480′	0,77	0,88	0,68
	30′	0,15	0,17	0,20
	60′	0,80	0,83	1,60
	90′	1,38	1,48	1,34
6	120′	1,60	1,86	1,67
	180′	1,77	2,08	1,63
	360′	1,68	1,96	1,62
	480′	1,51	1,90	1,39

Bei Patient 7 bis 12 ergaben sich nach Einnahme von äquivalenten Mengen Chinidinum purum = 10 mg Chinidinum bisulfuricum pro kg Körpergewicht in Form von Chinidinum Fuchler folgende Werte:

Chinidinum purum Buchler (R)

Pat.	Zeit	µg/ml Plasma	µg/ml Blut	µg/ml Kapbl.
	30′	0,00	0,09	0,06
	60′	1,03	0,00	1,40
7	90′	2,38	1,55	3,10
	120′	2,74	2,80	3,50
	180′	4,15	3,88	5,06
	360′	3,18	2,88	2,68
	30′	0,13	0,06	1,12
	60′	3,80	2,94	3,80
8	90′	3,02	1,74	2,85
	120′	1,91	2,04	1,97
	180′	1,58	1,53	1,47
	360′	1,21	1,10	1,30
	30′	0,00	0,00	0,00
	60′	0,00	0,00	0,00
9	90′	0,18	0,10	0,16
	120′	0,62	0,30	0,61
	180′	1,88	1,11	2,17
	360′	2,41	1,61	2,50
	30′	0,05	0,06	0,00
	60′	0,12	0,00	0,00
	90′	0,45	0,12	0,19
10	120′	1,41	1,21	1,40
	180′	1,87	1,48	1,94
	360′	3,01	2,54	2,43
	480′	2,25	1,81	2,28
	30′	0,07	0,09	0,00
	60′	1,01	0,68	1,11
	90′	3,24	2,27	3,00
11	120′	4,09	2,44	3,25
	180′	3,30	2,55	3,30
	360′	1,97	1,28	1,72
	480′	1,44	1,20	1,02
	30′	1,11	0,48	1,26
	60′	2,49	2,78	5,29
	90′	2,23	2,43	4,31
12	120′	2,42	2,90	3,86
	180′	1,76	2,25	3,34
	360′	1,21	1,24	2,37
	480′	1,07	0,96	1,55

c.) Vergleich der 6-Stundenwerte.

Die Werte wurden aus 0,5 ml Plasma, 0,5 ml Blut und 0,2 ml Kapillarblut nach Einnahme von 10 mg Chinidinbisulfat pro kg Körpergewicht, in Form von Chinidin Duriles(R) bei Pat. 1 bis 6, bei Patient 7 bis 12 nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler(R) entsprechend einer Dosis von 10 mg Chinidinbisulfat pro kg Körpergewicht gewonnen.

Sechs-Stundenwerte nach Einnahme von Chinidin-Duriles (R)

Patient	µg/ml Plasma	µg/ml Blut	µg/ml Kapillarbl.
1. ♀ 54 kg	1,46	1,62	-
2. ♂ 84 kg	2,22	2,16	1,25
3. ♀105 kg	1,77	0,76	1,15
4. ♀ 65 kg	1,36	1,32	1,21
5. ♂ 70 kg	1,01	1,15	1,17
6. ♂ 76 kg	1,68	1,96	1,62
Mittelwert	1,583	1,495	1,280
$\bar{x}$	0,409	0,521	0,192
$S_{\bar{x}}$	0,167	0,212	0,085

Sechs-Stundenwerte nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler (R)

Patient	µg/ml Plasma	µg/ml Blut	µg/ml Kapillarbl.
7. ♂ 84 kg	3,18	2,88	2,68
8. ♂ 69 kg	1,21	1,10	1,30
9. ♂ 79 kg	2,41	1,61	2,50
10.♂ 70,5"	3,01	2,54	2,43
11.♀ 62 kg	1,97	1,28	1,72
12.♂ 70 kg	1,21	1,24	2,37
Mittelwert	2,165	1,775	2,166
$\bar{x}$	0,856	0,750	0,534
$S_{\bar{x}}$	0,349	0,306	0,218

d.) Vergleich des 6-Stundenwertes mit dem Maximalwert bei 6 Patienten, die Chinidin Duriles(R) = 10 mg Chinidinbisulfat pro kg Körpergewicht einnahmen, in µg/ml Plasma, Blut und Kapillarblut. Patient 1 bis 6.

Sechs-Stundenwert zu Maximalwert nach Einnahme von Chinidin Duriles (R) bei der Bestimmung aus Plasma.

Patient	6 Std.-Wert in µg/ml	Max.-Wert in µg/ml	$Q = \frac{\text{6 Std.-Wert}}{\text{Max.-Wert}}$
1. ♀ 54 kg	1,46	1,46	1,00
2. ♂ 84 kg	2,20	3,00	0,74
3. ♀105 kg	1,77	2,35	0,753
4. ♀ 65 kg	1,36	1,59	0,855
5. ♂ 70 kg	1,01	1,44	0,701
6. ♂ 76 kg	1,68	1,77	0,949
Stat. Berechnung			
$\bar{x}$	1,58	1,93	0,83
S	0,40	0,62	0,12
$S_{\bar{x}}$	0,16	0,25	0,04

Sechs-Stundenwert zu Maximalwert nach Einnahme von Chinidin Duriles (R) bei der Bestimmung aus Blut.

Patient	6 Std.-Wert in µg/ml	Max.-Wert in µg/ml	$Q = \frac{\text{6 Std.-Wert}}{\text{Max.-Wert}}$
1. ♀ 54 kg	1,62	1,62	1,00
2. ♂ 84 kg	2,16	2,88	0,75
3. ♀105 kg	0,76	0,76	1,00
4. ♀ 65 kg	1,32	1,32	1,00
5. ♂ 70 kg	1,15	1,61	0,714
6. ♂ 76 kg	1,96	2,08	0,942
Stat. Berechnung			
$\bar{x}$	1,49	1,71	0,90
S	0,52	0,71	0,13
$S_{\bar{x}}$	0,21	0,29	0,05

Sechs-Stundenwert zu Maximalwert nach Einnahme von Chinidin Duriles (R) bei der Bestimmung aus Kapillarblut.

Patient	6 Std.-Wert in µg/ml	Max.-Wert in µg/ml	$Q = \frac{\text{6 Std.-Wert}}{\text{Max.-Wert}}$
1. ♀ 54 kg	4,1	4,1	1,00
2. ♂ 84 kg	1,25	1,85	0,675
3. ♀ 105 kg	1,15	1,40	0,821
4. ♀ 65 kg	1,21	1,21	1,00
5. ♂ 70 kg	1,17	2,00	0,585
6. ♂ 76 kg	1,62	1,67	0,970
Stat. Berechnung			
$\bar{x}$	1,75	2,03	0,84
S	1,16	1,05	0,17
$S_{\bar{x}}$	0,47	0,42	0,07

e.) Vergleich des 6-Stundenwertes mit dem Maximalwert bei 6 Patienten, die Chinidinum purum Buchler(R) = 10 mg/kg Körpergewicht Chinidinbisulfat eingenommen hatten, in µg/ml Plasma, Blut und Kapillarblut. Patient 7 bis 12.

Sechs-Stundenwert zu Maximalwert nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler (R) bei der Bestimmung aus Plasma.

Patient	6 Std.-Wert in µg/ml	Max.-Wert in µg/ml	$Q = \frac{\text{6 Std.-Wert}}{\text{Max.-Wert}}$
7. ♂ 84 kg	3,18	4,15	0,766
8. ♂ 69 kg	1,21	3,80	0,318
9. ♂ 79 kg	2,41	2,41	1,00
10. ♂ 70,5"	3,01	3,01	1,00
11. ♀ 62 kg	1,97	4,09	0,481
12. ♂ 70 kg	1,21	2,49	0,485
Stat. Berechnung			
$\bar{x}$	2,16	3,32	0,67
S	0,85	0,79	0,29
$S_{\bar{x}}$	0,34	0,32	0,11

Sechs-Stundenwert zu Maximalwert nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler (R) bei der Bestimmung aus Blut.

Patient	6 Std.-Wert in µg/ml	Max.-Wert in µg/ml	$Q = \frac{\text{6 Std.-Wert}}{\text{Max.-Wert}}$
7. ♂ 84 kg	2,88	3,88	0,742
8. ♂ 69 kg	1,10	2,94	0,374
9. ♂ 79 kg	1,61	1,61	1,00
10. ♂ 70,5"	2,54	2,54	1,00
11. ♀ 62 kg	1,28	2,55	0,501
12. ♂ 70 kg	1,24	2,90	0,427
Stat. Berechnung			
$\bar{x}$	1,77	2,73	0,67
S	0,75	0,73	0,28
$S_{\bar{x}}$	0,30	0,30	0,11

Sechs-Stundenwert zu Maximalwert nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler (R) bei der Bestimmung aus Kapillarblut.

Patient	6 Std.-Wert in µg/ml	Max.-Wert in µg/ml	$Q = \frac{\text{6 Std.-Wert}}{\text{Max.-Wert}}$
7. ♂ 84 kg	2,68	5,06	0,529
8. ♂ 69 kg	1,30	3,80	0,342
9. ♂ 79 kg	2,50	2,50	1,00
10. ♂ 70,5"	2,43	2,43	1,00
11. ♀ 62 kg	1,72	3,30	0,521
12. ♂ 70 kg	2,37	5,29	0,448
Stat. Berechnung			
$\bar{x}$	2,16	3,73	0,64
S	0,53	1,23	0,28
$S_{\bar{x}}$	0,21	0,50	0,11

f.) Parameter der BATEMAN-Funktion bei 2 Patienten der Chinidinum-purum-Serie.

Bei 2 Patienten der Chinidinum-purum-Serie war es möglich, den Kurvenverlauf pharmakokinetisch genauer zu charakterisieren. Unter der (nicht bewiesenen) Annahme eines offenen linearen 1-Kompartment-Modelles wurden die Parameter der BATEMAN-Funktion berechnet. Dies geschah unter Zuhilfenahme eines Programmes von Herrn Dr. Lies auf einem Olivetti Tischkomputer P 20/.
Die erhaltenen Werte sind auf Seite 31 und 32 zusammengestellt.

BATEMAN-Funktion bei Patient 8. ♂ 69 kg nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler (R).

Patient 8. ♂ 69 kg	Best. Plasma	Best. Blut	Best. aus Kapbl.
k_1 min. $^{-1}$	0,02192	0,02550	0,04086
k_2 min. $^{-1}$	0,00345	0,00239	0,00239
y o µg/ml	3,69338	2,55467	2,83534
Fo - µg/ml $^{-1}$min.	902,12101	968,72970	1116,95000
t max. min.	98,68543	101,02639	73,46600
t 0,5 min.	200,91000	290,01970	290,01970

Erklärung der Symbole: k_1, k_2 = Geschwindigkeitskonstanten der Absorption bzw. Elimination.

y o = fictive Initialkonzentration.

F o - = Dost'sche Fläche.

t max. = Zeit des Maximums der BATEMAN-Funktion.

t 0,5 = Eliminationshalbwertszeit.

BATEMAN-Funktion bei Patient 12. ♂ 70 kg nach Einnahme von Chinidinum purum Buchler (R).

Patient 12. ♂ 70 kg	Best. Plasma	Best. Blut	Best. aus Kapbl.
k_1 min. $^{-1}$	0,02635	0,02098	0,02983
k_2 min. $^{-1}$	0,00216	0,00306	0,00260
y o µg/ml	2,83950	3,99569	5,60400
Fo - µg/ml $^{-1}$	1206,83000	1115,38000	618,77000
t max. min.	102,44000	106,28000	88,74000
t 0,5 min.	320,90100	226,51800	266,59000

Erklärung der Symbole: k_1, k_2 = Geschwindigkeitskonstanten der Absorption bzw. Elimination.

y o = fictive Initialkonzentration.

F o - = Dost'sche Fläche

t max. = Zeit des Maximums der BATEMAN-Funktion.

t 0,5 = Eliminationshalbwertszeit.

D. Darstellung und Besprechung der Ergebnisse.

Ziel der Arbeit

1. Es sollte die Frage geklärt werden, ob die Doppelextraktionsmethode von BRODIE, UDENFRIED et al.(1947) in einer Modifikation von CRAMER und ISAKSSON (1963) zur Bestimmung von Chinidin im Plasma geeignet ist, die Chinidinkonzentration auch aus Kapillarblut zu bestimmen. Bei aller Reserve gegenüber Kapillarblutbestimmungen sind sie doch besonders in der Pädiatrie oft nicht zu entbehren.

2. Es sollten mit der oben angegebenen Methode die Konzentrationsverhältnisse im Plasma (sowie gleichzeitig im Kapillarblut und venösen Blut) nach oraler Gabe von äquivalenten Dosen Chinidin Duriles(R) (einer Retardform) und Chinidinum purum Buchler(R) bestimmt werden.

Die Chinidinbestimmung wurde im Plasma, Blut und Kapillarblut durchgeführt und nach den heute üblichen Kriterien beurteilt.
Spezifität und Empfindlichkeit (untere Nachweisgrenze) konnten bei den Bestimmungen aus allen 3 Materialien als befriedigend beurteilt werden. Die Richtigkeit der Methode, beurteilt aus Zusatzversuchen mit 4 verschiedenen Konzentrationen lag bei einer Wiederfindungsrate von ca. 90 % und war bei den 3 Bestimmungsmethoden nicht signifikant verschieden. Die Abbildung Seite 46 zeigt, daß die Bestimmung des Chinidins aus Plasma und Venenblut mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9 befriedigend korreliert. Dieser Korrelationskoeffizient wird wesentlich schlechter, wenn man die Bestimmungen aus Kapillarblut mit der aus Plasma bzw. Venenblut in Beziehung setzt. Dementsprechend nimmt auch die Punktschar der Meßwerte eine größere Korrelationsellipse ein und dokumentiert so die größere Streuung.

Es fällt auf, daß die Regressionsgeraden beim Vergleich von Plasma mit Venenblut bzw. Kapillarblut alle ein positives additives Glied besitzen, d.h. die y-Achse im positiven Bereich schneiden. Dies ist vorläufig nicht zu erklären, zumal der naheliegende Verdacht, es könnten im Extrakt aus Vollblut fluoreszenzlöschende Substanzen enthalten sein, nicht zutreffen kann, da in allen Fällen mit innerem Standard gearbeitet wurde.
Der positive Ordinatenabschnitt, der bedeuted, daß im Vollblut bzw. Kapillarblut die Konzentration des Chinidins kleiner ist als im Plasma, könnte so interpretiert werden, daß in den Erythrocyten weniger Chinidin enthalten ist als im Plasma. Diese Vermutung wurde durch G.SCHÜTTRUMPF (1969) bestätigt, die in Erythrocyten durchschnittlich 68 % der Chinidinkonzentration des Plasmaspiegels fand.

Schlußfolgerung für die Praxis:

Wenn auch die Bestimmung aus Kapillarblut die Richtung der Konzentrationsänderung im Plasma häufig gut wiedergibt, so ist doch wegen der falschen Absolutwerte und der sehr viel größeren Streuung der Ergebnisse die Methode als nicht brauchbar zu bezeichnen. Man wird nach wie vor wegen der großen Streuung der Meßwerte bei der Bestimmung aus Blut, die Bestimmung aus Plasma als die Methode der Wahl bezeichnen müssen. Zur Gewinnung einer groben Übersicht ist die Kapillarblutmethode geeignet und könnte eventuell bei Notfällen in der Pädiatrie angewandt werden.

Ergebnisse.

Die Blutspiegelkurven von Chinidin nach oraler Gabe von 10 mg Chinidinbisulfat pro kg Körpergewicht in Form von Chinidin Duriles(R) sind auf Tabelle Seite 19 sowie graphisch auf den Seiten 52 bis 57 dargestellt. Bei Patient 1 bis 4 wurden die Konzentrationen in Plasma, Blut und Kapillarblut jeweils nach 30, 60, 90, 120, 180 und 360 Minuten bestimmt. Bei Patient 5 und 6 zusätzlich eine Bestimmung nach 480 Min. durchgeführt. Alle Werte wurden durch einen inneren Standard ermittelt. Die Blutspiegelverläufe von Chinidin nach oraler Gabe von 10 mg Chinidinbisulfat in einer äquivalenten Menge Chinidinum purum Buchler(R) pro kg Körpergewicht sind auf Tabelle Seite 21 sowie graphisch auf den Seiten 53, 56 sowie 58 bis 61 dargestellt. Bei Patient 7 bis 9 nach 30, 60, 90, 120,180 und 360 Minuten, bei Pat. 10 bis 12 wurde zusätzlich eine Bestimmung nach 480 Min. durchgeführt.
Bei den Versuchspersonen, die Chinidin Duriles(R) einnahmen, war der Maximalwert zwischen 2 und 6 Stunden erreicht,im Mittelnach 4,3 Std. Bei den Versuchspersonen die Chinidin purum Buchler(R) eingenommen hatten war die maximale Konzentration nach 1 bis 6 Std. erreicht, im Mittel nach 3,5 Stunden.
Zur Beurteilung des Retardeffektes wurden 2 Parameter benutzt, einmal wurden die 6-Stundenwerte nach Einnahme von äquivalenten Mengen Chinidinbase verglichen. Dabei ergab sich für Chinidin purum ein Mittelwert von 2,2 µg/ml Plasma, für Chinidin Duriles(R) ein solcher von 1,5 µg/ml.
Diese Mittelwerte sind nach dem t-Test nicht signifikant verschieden. Es kann demnach eine Retardierung aus dem Vergleich der Plasmawerte nach 6 Stunden nicht bewiesen werden. Als zweiter Parameter wurde das Verhältnis des 6-Std.-Wertes zum Maximalwert gebildet. Dieser Quotient lag mit 0,83 für Chinidin Duriles(R) etwas günstiger als für Chinidinum Buchler(R) dessen Wert bei 0,67 lag. Man kann hier nur von einem Trend sprechen, da ebenfalls keine Signifikanz gegeben war. Eine Prüfung an einem größeren Patientengut wäre erforderlich.

E. Zusammenfassung.

Es wurde der Versuch unternommen, die Doppelextraktionsmethode nach BRODIE, UDENFRIED et al. (1947) in einer Modifikation von CRAMER und ISAKSSON (1963) zur Bestimmung von Chinidin im Plasma, auf Kapillarblut anzuwenden. Wenngleich eine grobe Abschätzung der Chinidinkonzentrationen möglich ist, erscheint die Methode wegen eines systematischen Fehlers und zu geringer Präzision der erhaltenen Werte, nicht empfehlenswert.
In einem zweiten Teil der Arbeit wurden die Blutspiegel von Chinidin nach oraler Verabreichung von äquivalenten Dosen Chinidin Duriles(R) (einem Depotpräparat) und Chinidinum purum Buchler(R) untersucht. Dabei ließ sich der Retardierungseffekt für Chinidin Duriles(R) nicht eindeutig beweisen. Wahrscheinlich führt die Retardform zu geringeren Spitzenspiegeln.

F. Tabellen

Zahlenmaterial zur Linearität zwischen Chinidin Konzentration in 0,1 n Schwefelsäure und der im Aminco-Bowmann-Spectrofluorimeter abgelesenen Skalenteile, bei einer Anregung von 340 nm und einer Fluoreszenz von 450 nm.

Keine exakte Linearität ergab sich in dem Bereich von 0,001 µg/ml Chinidin (in 0,1 n Schwefelsäure) bis 0,01 µg/ml.

Einstellung 0,001 gemessen wurden Konzentrationen von 0,001 bis 0,01 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4. Noch keine Linearität!

Skalenteile			
23	27	41	84
Konzentr. µg/ml			
0,001	0,0025	0,005	0,01

Einstellung 0,01 gemessen wurden Konzentrationen von 0,01 bis 0,1 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4. Linearität.

Skalenteile				
7	18	35	53	68
Konzentr. µg/ml				
0,01	0,025	0,05	0,075	0,1

Einstellung 0,03 gemessen wurden Konzentrationen von 0,1 bis 0,4 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4. Linearität.

Skalenteile			
23	49	75	99
Konzentr. µg/ml			
0,1	0,2	0,3	0,4

Einstellung 0,1 gemessen wurden Konzentrationen von 0,3 bis 1,3 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4. Linearität.

Skalenteile	23	30	38	44	52	60	65,5	75	82	85,5	93
Konzentr. µg/ml	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3

Einstellung 0,3 gemessen wurden Konzentrationen von 1,4 bis 4,8 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4. Linearität.

Skalenteile	32	34	37	39	41	43	45	46,5	48	51	52,5
Konzentr. µg/ml	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,4

Skalenteile	54	56	58,5	62	64	65	67	68	70	72,5	75
Konzentr. µg/ml	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	3,0	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5

Skalenteile	76	78	80	82	86	87	89	90	93	94	94,5
Konzentr. µg/ml	3,6	3,7	3,8	3,9	4,0	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6

Skalenteile	96	98
Konzentr. µg/ml	4,7	4,8

In einer weiteren Verdünnungsreihe ebenfalls Einstellung 0,3 gemessen wurden Konzentrationen von 1,6 bis 4,6 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4.

Skalenteile	34	38,5	42	46	49	54	58	60	65	67	72,5
Konzentr. µg/ml	1,6	1,8	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8

Skalenteile
75 78 82 85
Konzentr. µg/ml
4,0 4,2 4,4 4,6

Einstellung 1,0 gemessen wurden Konzentrationen von 5,5 bis 10,0 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4.

Skalenteile
31 34,5 37 40 42 43,5 47,5 55
Konzentr. µg/ml
5,5 6,0 6,5 7,0 7,5 8,0 8,5 10,0

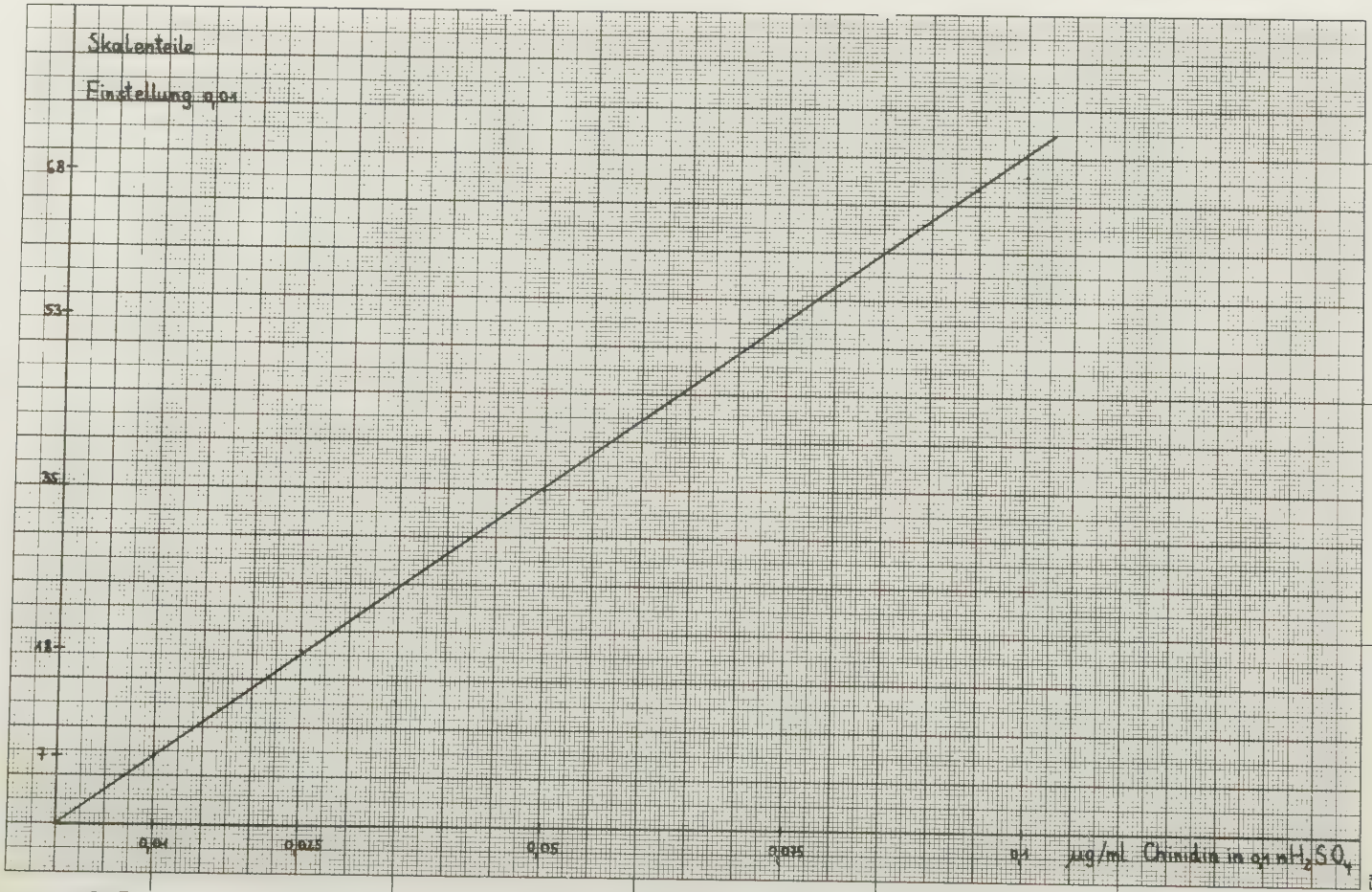
Einstellung 1,0 gemessen wurden Konzentrationen von 2,4 bis 10,0 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4 in einer anderen Verdünnungsreihe.

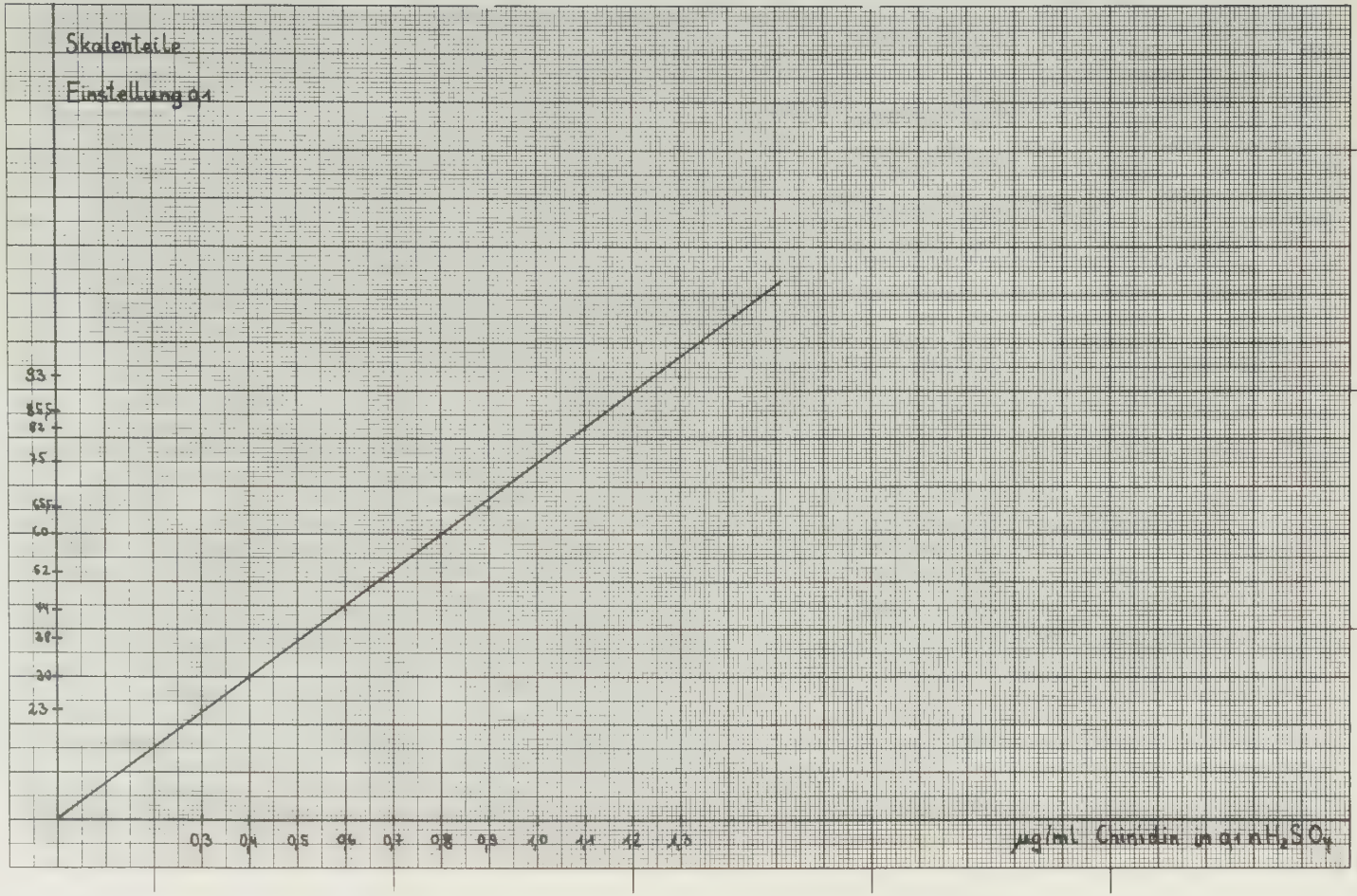
Skalenteile
14 15 17 18 19 20 22,5 24,5 25,5 27,0
Konzentr. µg/ml
2,4 2,6 2,8 3,0 3,2 3,4 3,6 3,8 4,0 4,2

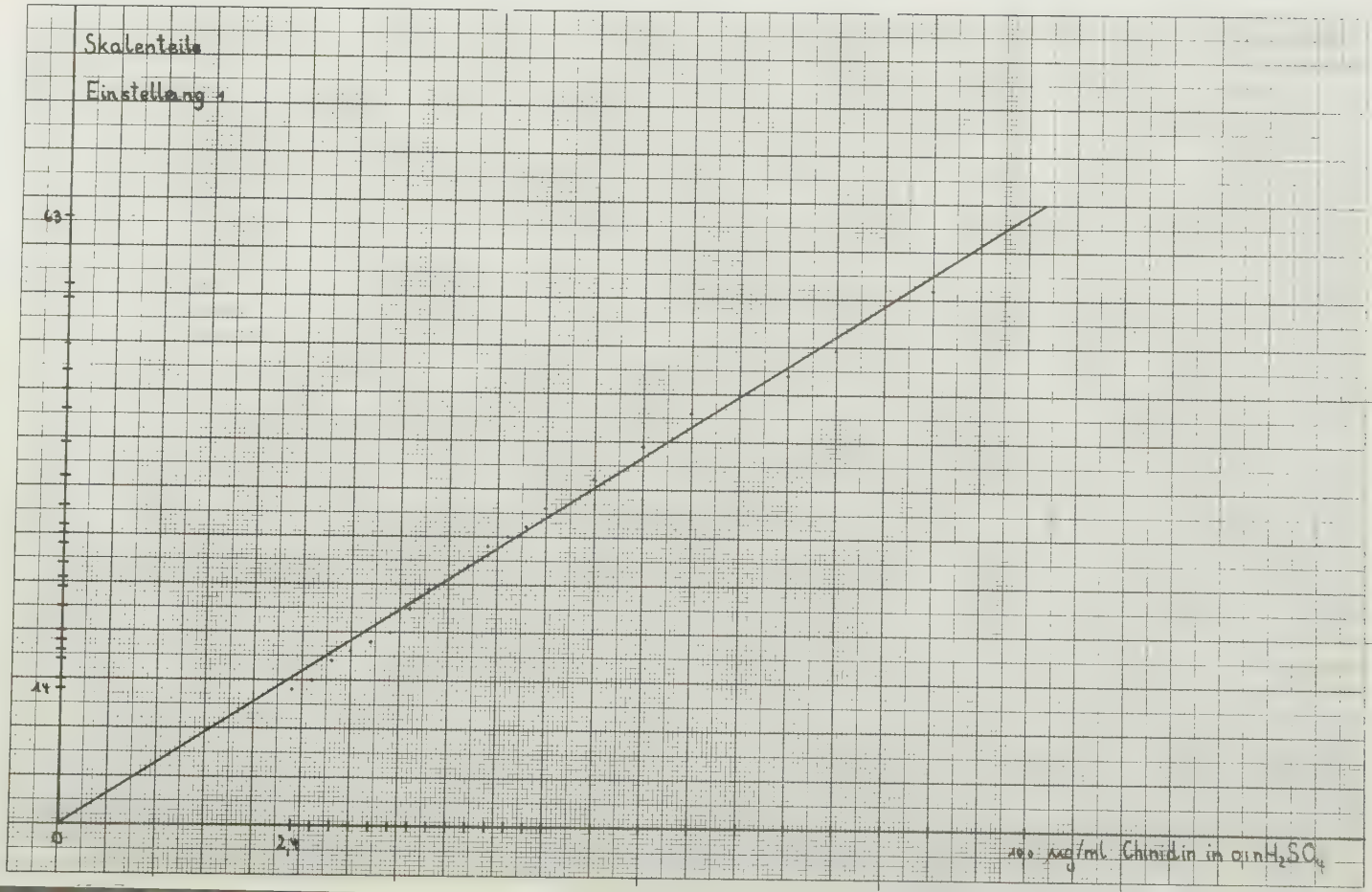
Skalenteile
29 30 31,5 33 36 39,5 43,0 45,0 47,2 49,7
Konzentr. µg/ml
4,4 4,6 4,8 5,0 5,5 6,0 6,5 7,0 7,5 8,0

Skalenteile
54,5 56 63
Konzentr. µg/ml
8,5 9,0 10,0

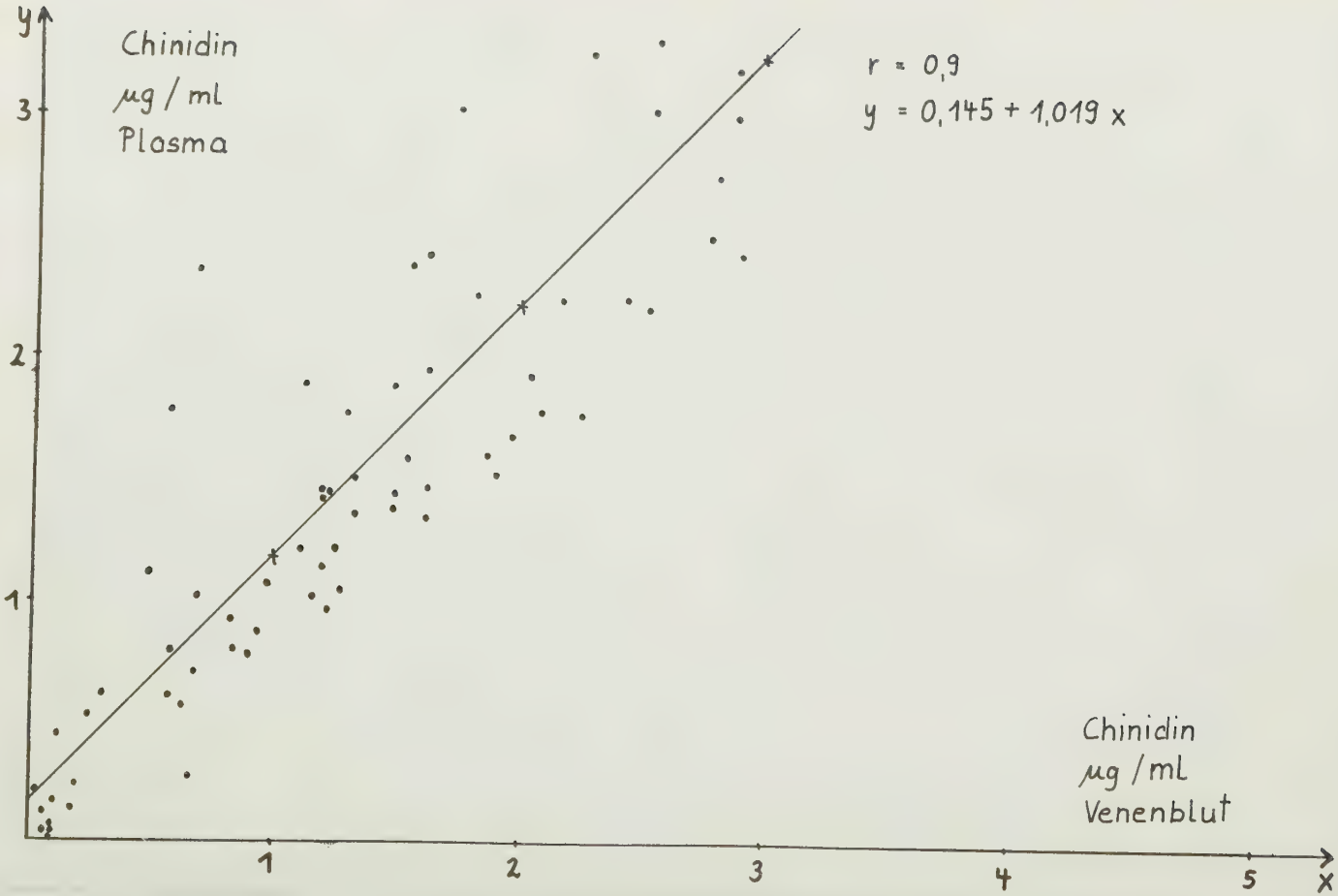
Graphische Darstellung der Linearität zwischen Chinidinkonzentration in 0,1 n Schwefelsäure und der am Aminco- Bowmann- Spectrofluorimeter abgelesenen Skalenteile, bei einer Anregung von 340 nm und einer Fluoreszenz von 450 nm.


Skalenteile
Einstellung 0,01
68
53
35
18
7
0,01
0,025
0,05
0,075
0,1
µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4

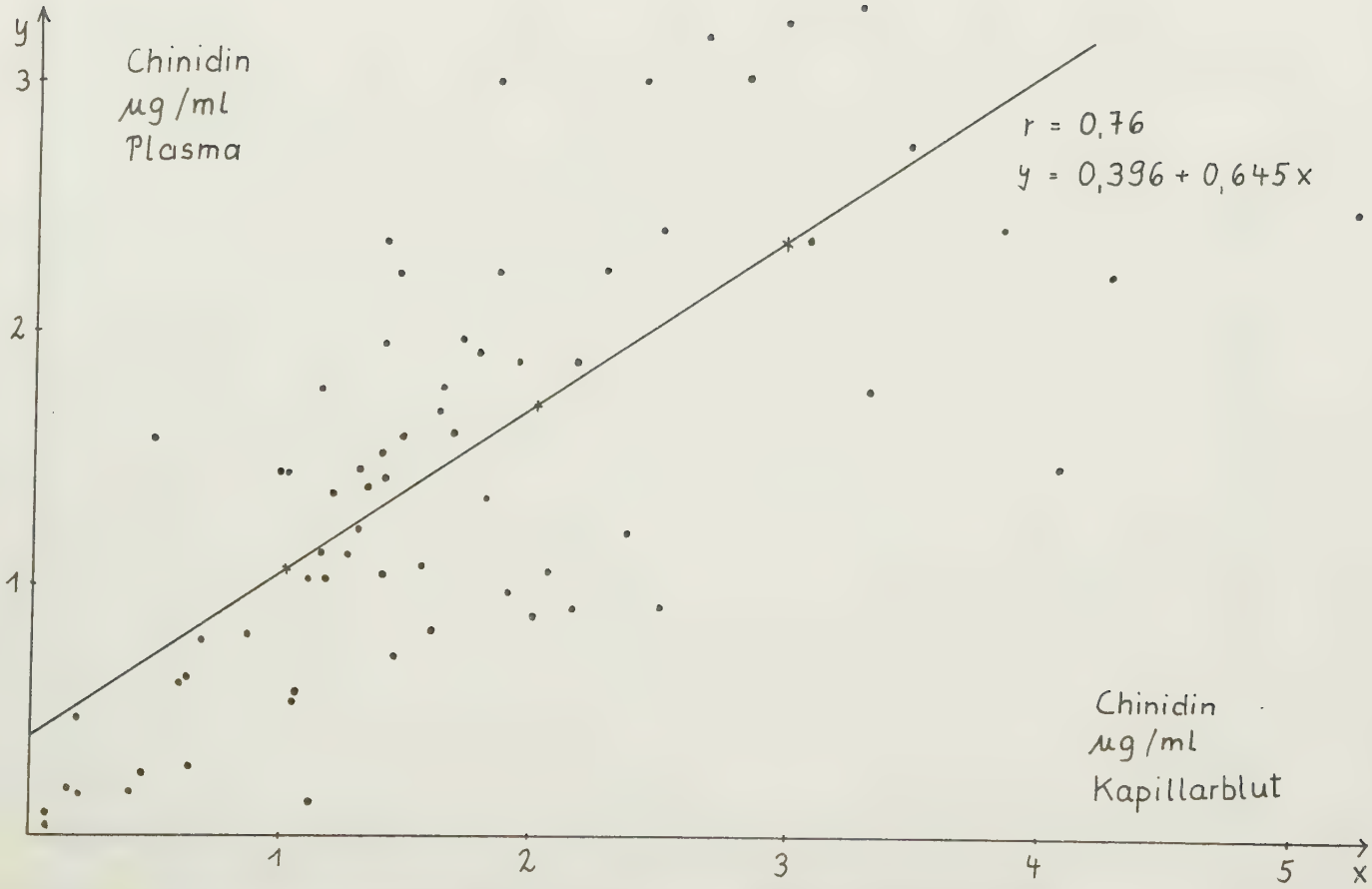

Skalenteile
Einstellung 0,1
93
85,5
82
75
65,5
60
52
44
38
30
23
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1,0
1,1
1,2
1,3
µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4


Skalenteile
Einstellung
63
44
0
2,4
100 µg/ml Chinidin in 0,1 n H_2SO_4

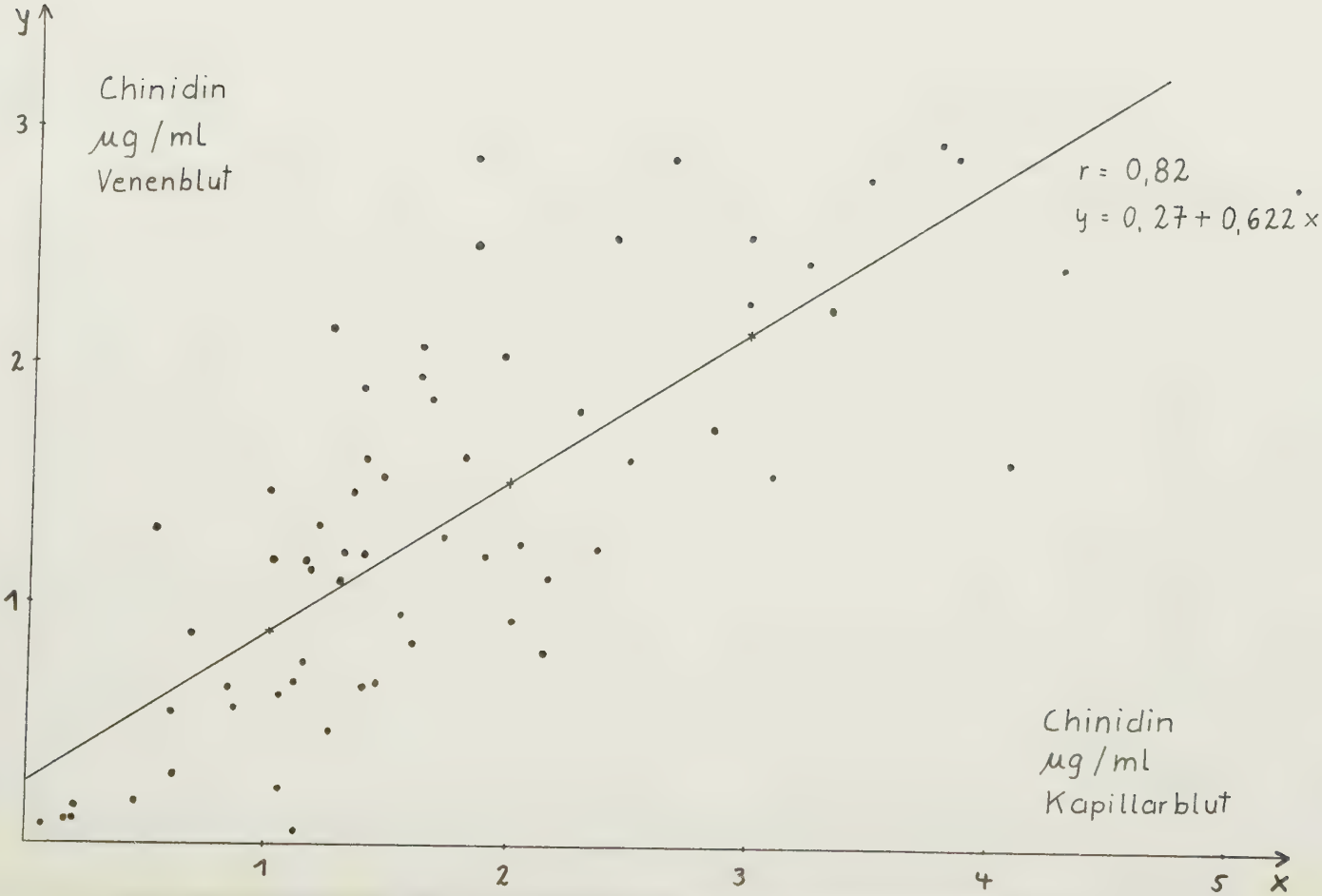
Korrelation der Chinidinkonzentrationen zwischen Plasma und Venenblut.


y
Chinidin
µg / ml
Plasma
r = 0,9
y = 0,145 + 1,019 x
3
2
1
Chinidin
µg / ml
Venenblut
1
2
3
4
5
x

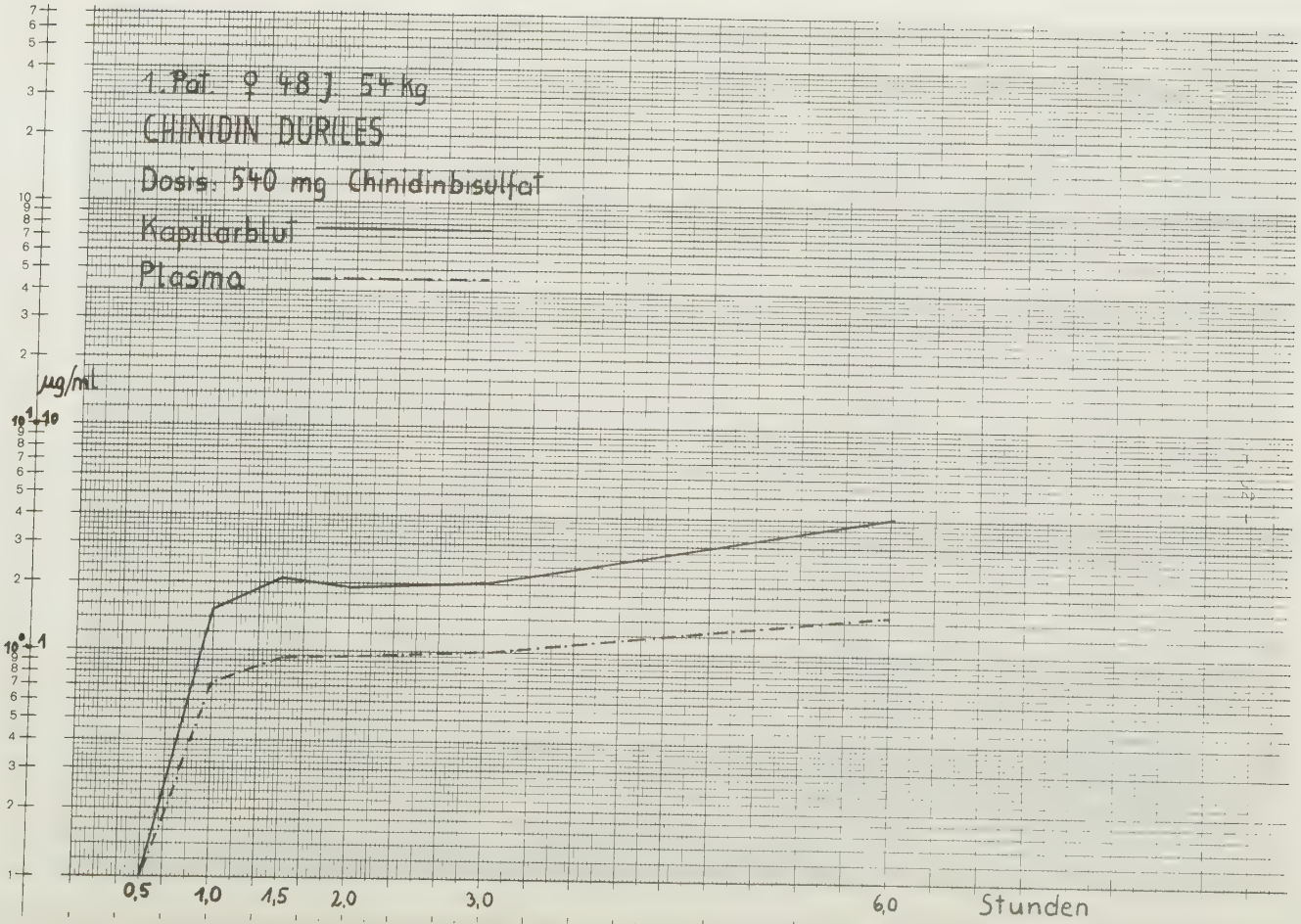
Korrelation der Chinidinkonzentrationen zwischen Plasma und Kapillarblut.

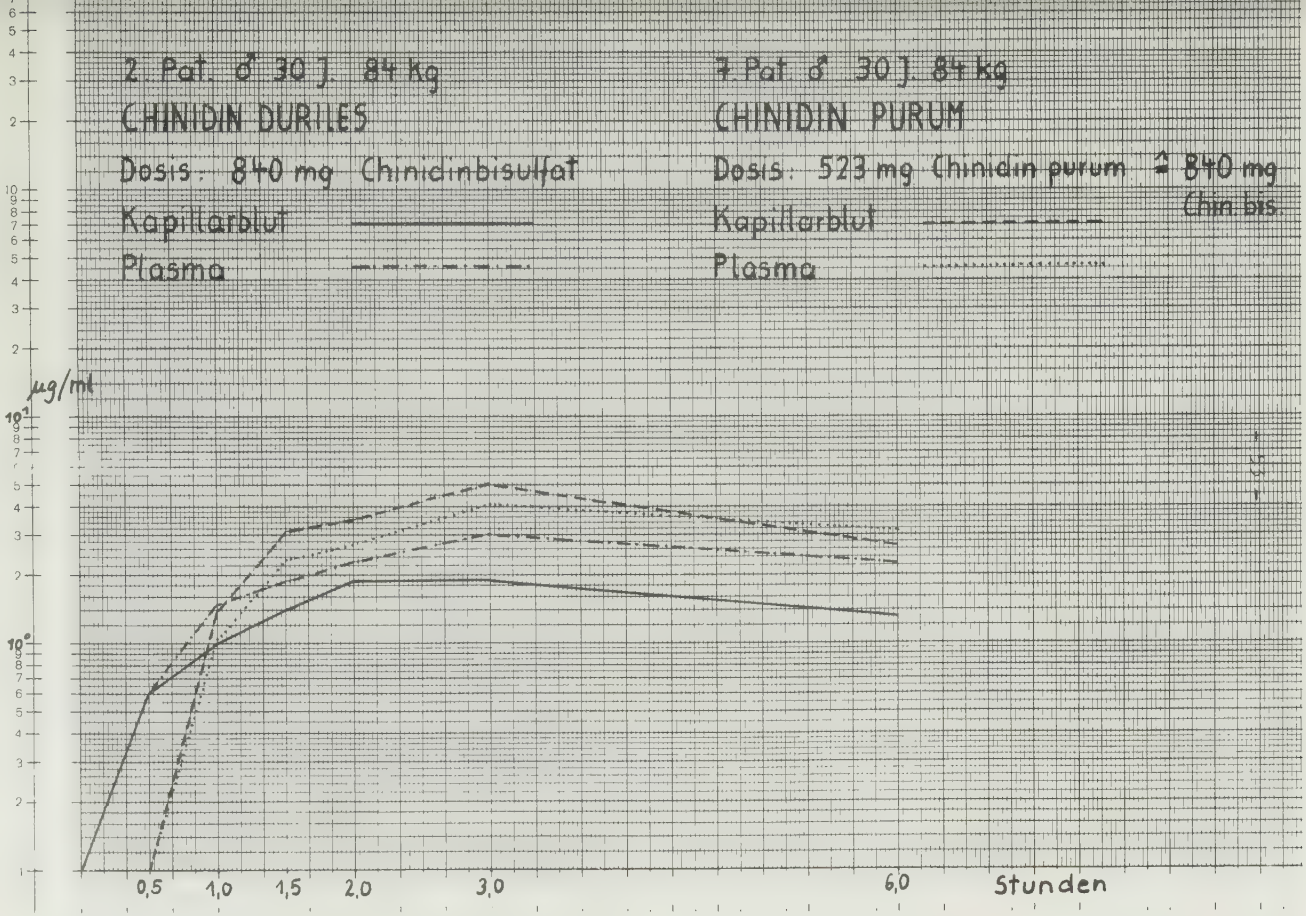

y
3
2
1
Chinidin
µg/ml
Plasma
r = 0,76
y = 0,396 + 0,645 x
Chinidin
µg/ml
Kapillarblut
1
2
3
4
5
x

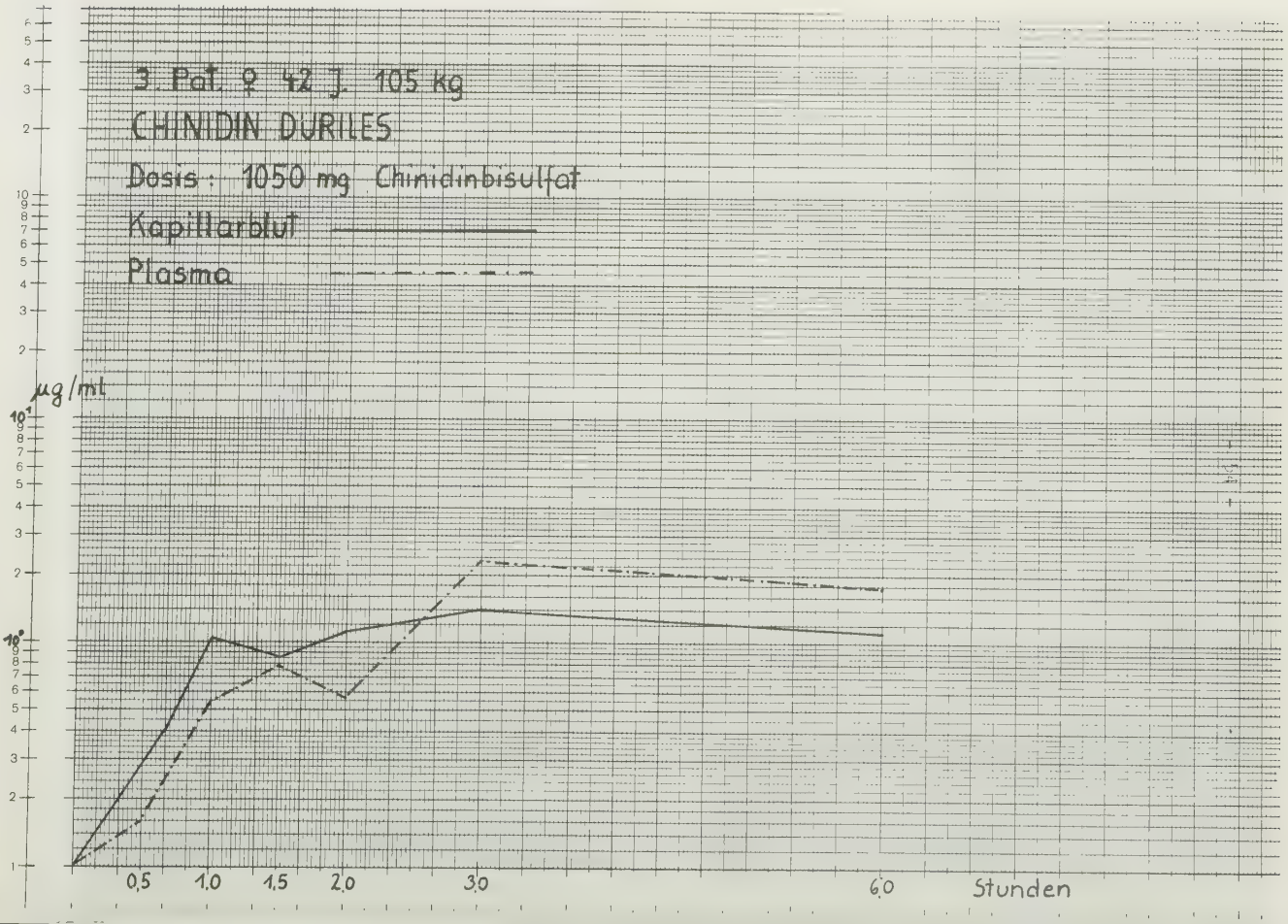
Korrelation der Chinidinkonzentrationen zwischen Venenblut und Kapillarblut.

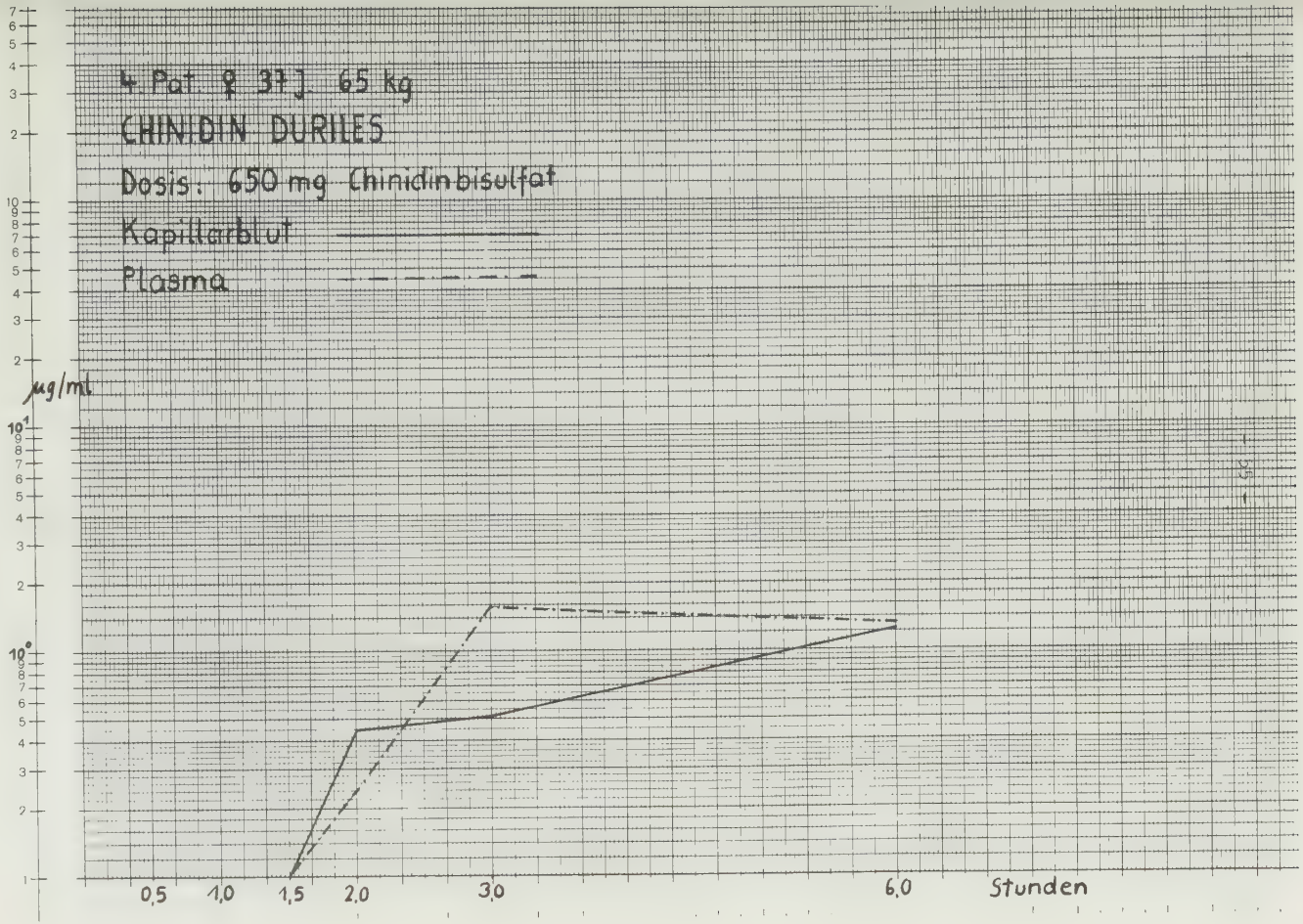

y
Chinidin
µg / ml
Venenblut
3
2
1
r = 0,82
y = 0,27 + 0,622 x
Chinidin
µg / ml
Kapillarblut
1
2
3
4
5
x

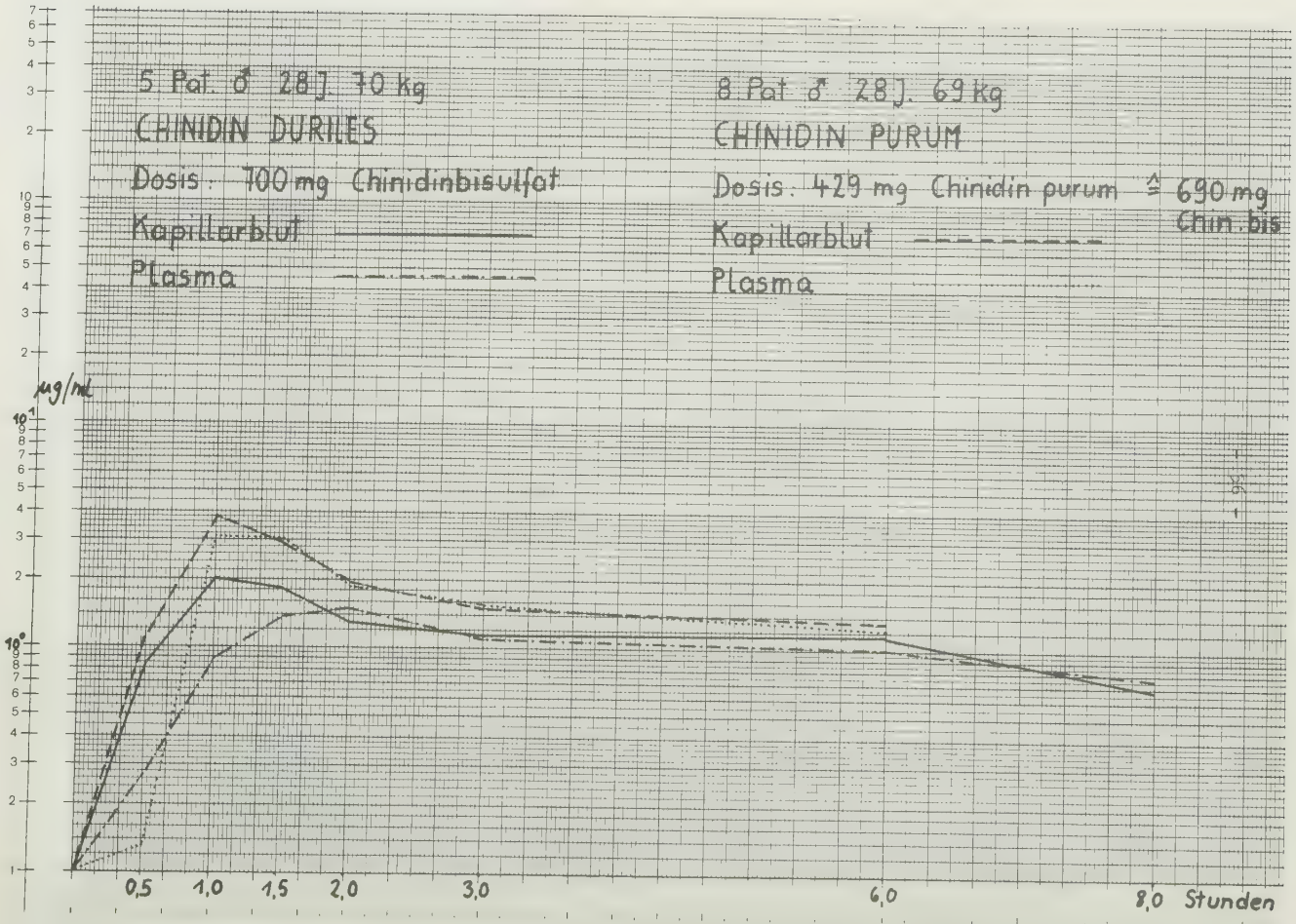
Graphische Darstellung des Konzentrationsverlaufes (mit Regressionsformeln vom Typ $y = a + b \cdot x$) bei den Bestimmungen aus Plasma und Kapillarblut nach Einnahme von 10 mg Chinidinbisulfat pro kg Körpergewicht.
Patient 1 bis 6 nach Einnahme von Chinidin Duriles(R),
Patient 7 bis 12 nach Einnahme von Chinidin purum Buchler(R).
Bei Patient 2 und 7 handelt es sich um eine Versuchsperson, die sowohl Chinidin Duriles(R) als auch Chinidin purum Buchler(R) einnahm. Dasselbe gilt für Patient 5 und 8.
Bei diesen beiden Versuchspersonen (2/7 und 5/8) wurden die Konzentrationsverhältnisse nach Einnahme von Chinidin Duriles(R) sowie Chinidin purum Buchler(R) auf einem Diagramm aufgezeichnet.

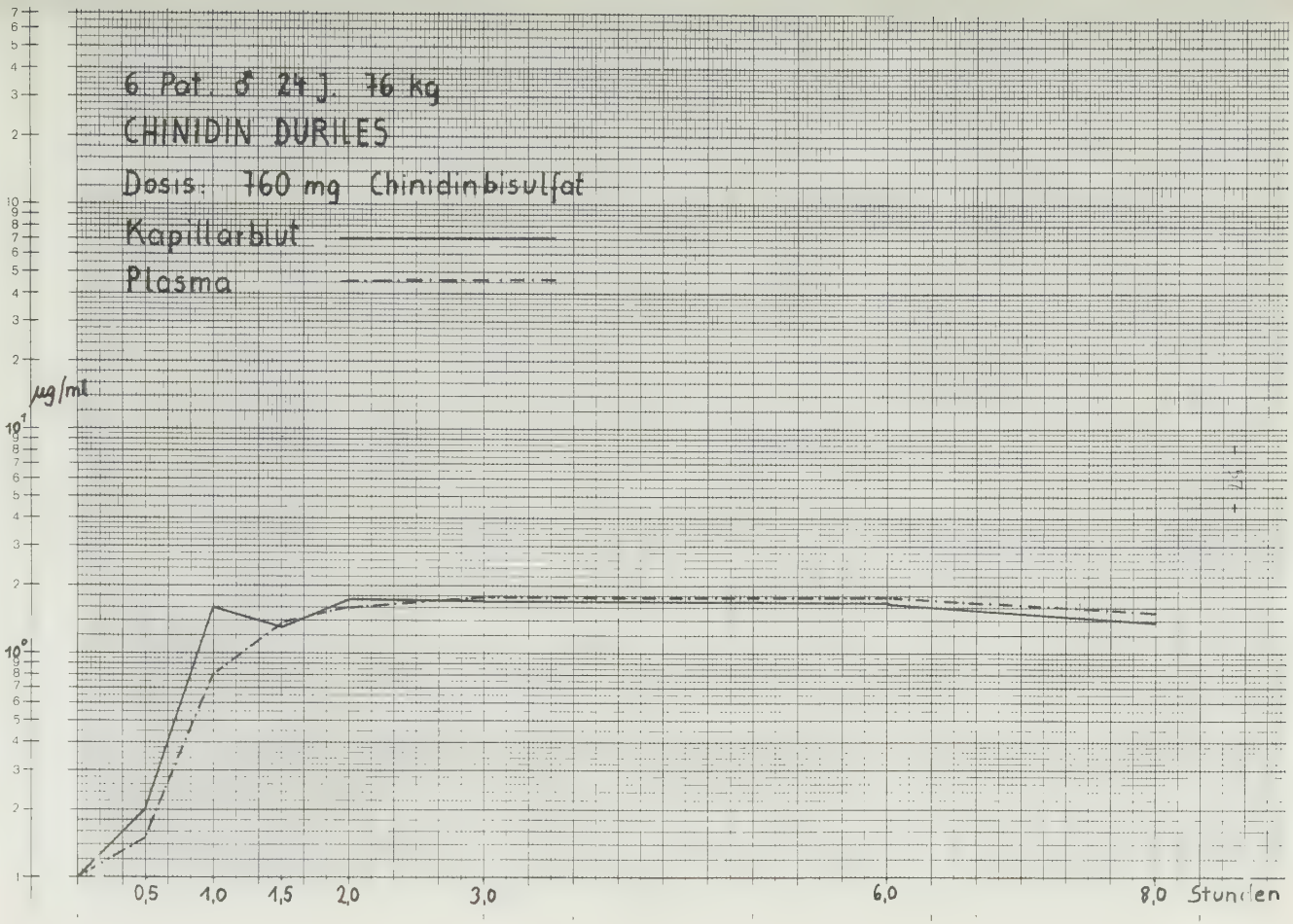

1. Pat. ♀ 48 J 54 kg
CHINIDIN DURILES
Dosis: 540 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
Stunden

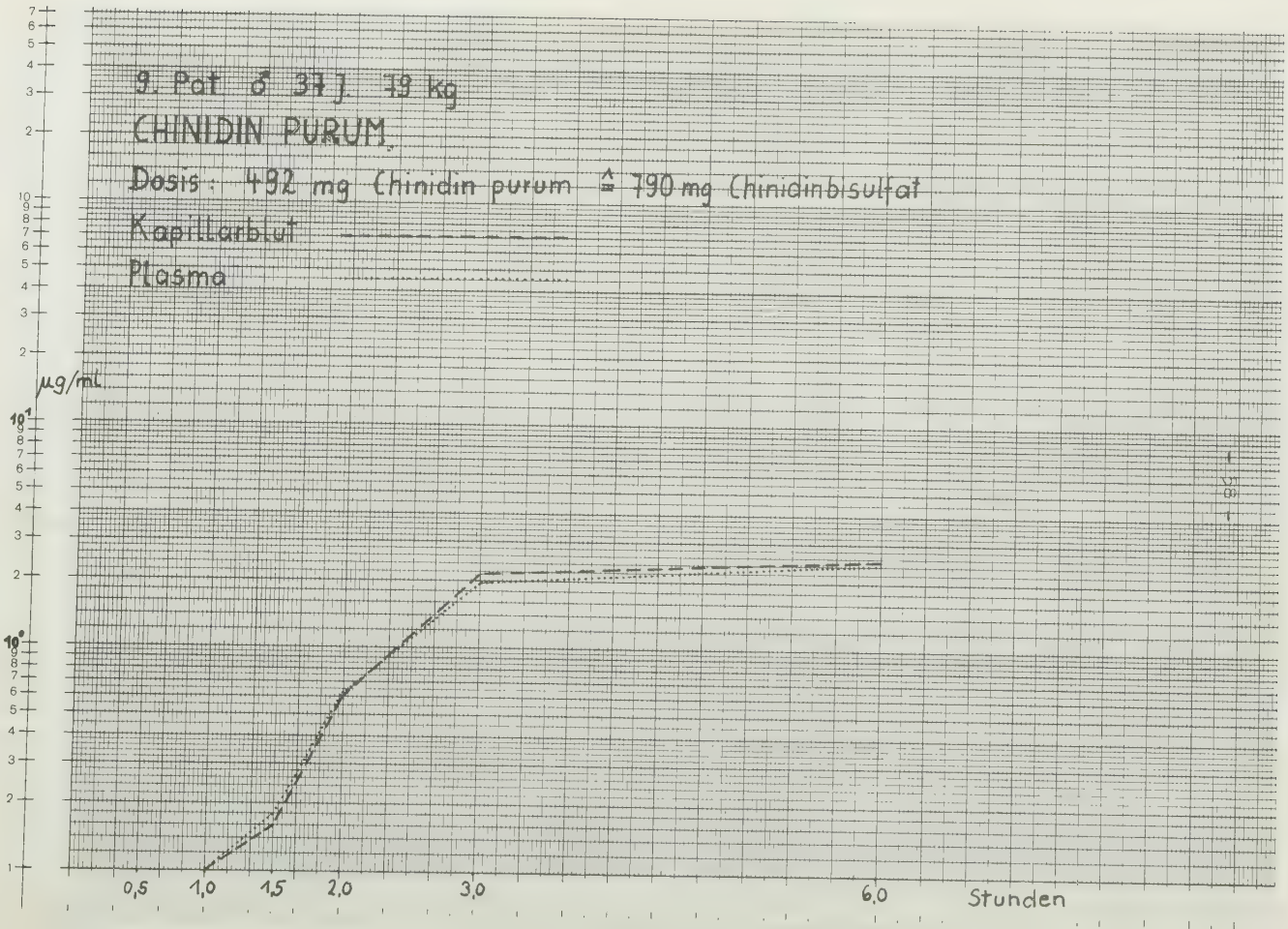

2. Pat. ♂ 30 J. 84 kg
CHINIDIN DURILES
Dosis: 840 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
7. Pat ♂ 30 J. 84 kg
CHINIDIN PURUM
Dosis: 523 mg Chinidin purum ≙ 840 mg Chin. bis.
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
Stunden

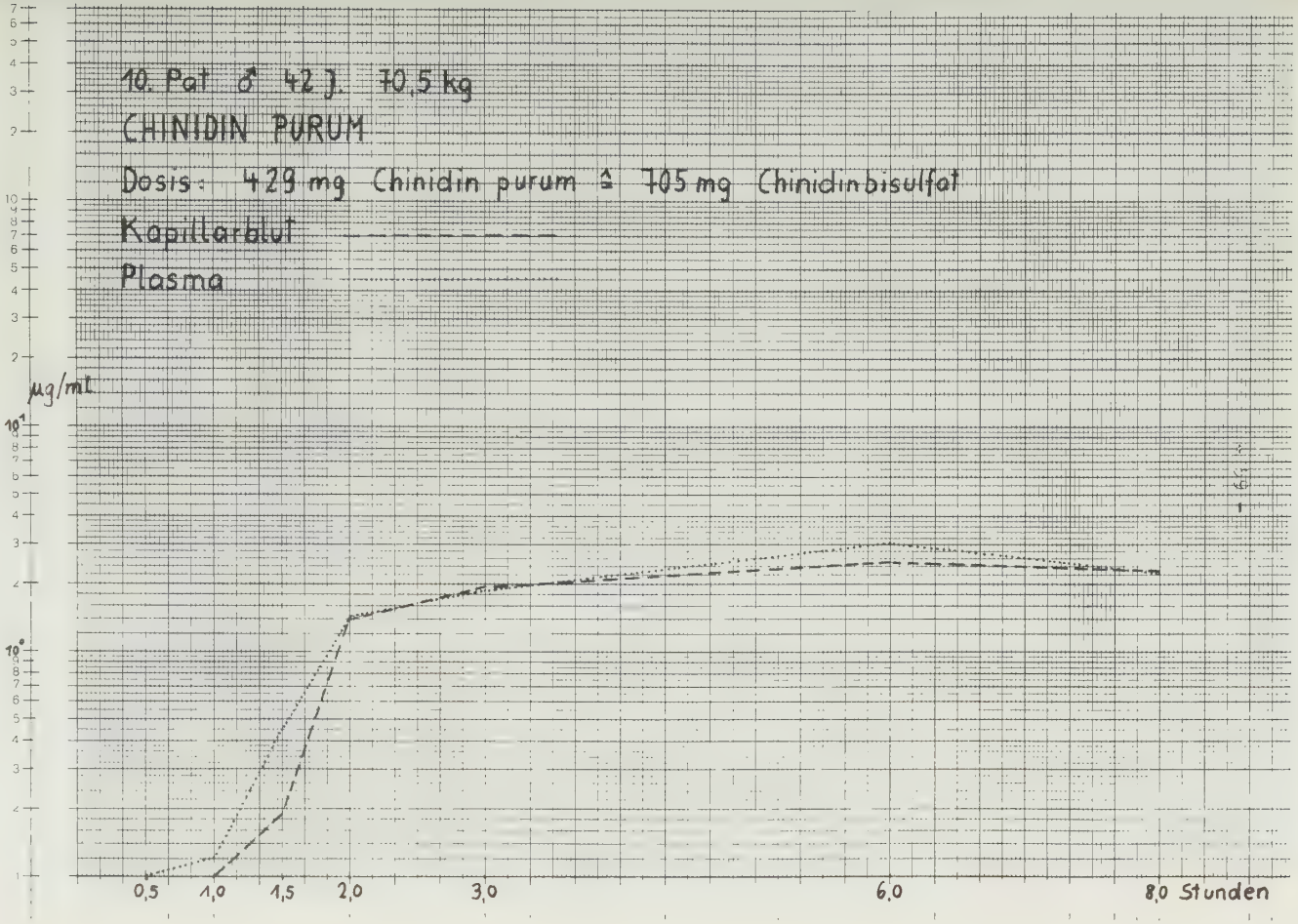

3. Pat. ♀ 42 J. 105 kg
CHINIDIN DURILES
Dosis: 1050 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
Stunden

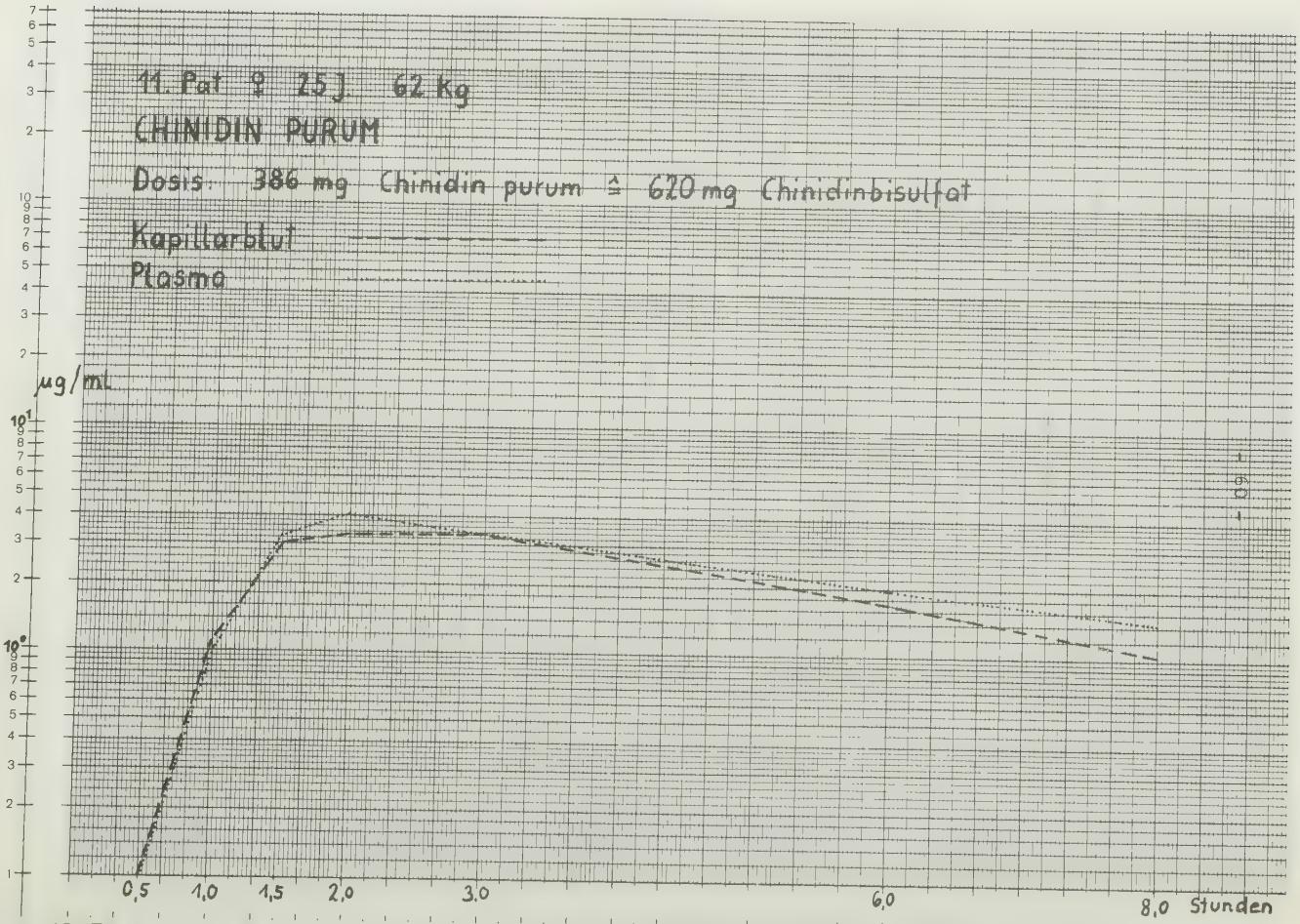

4. Pat. ♀ 37 J. 65 kg
CHINIDIN DURILES
Dosis: 650 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
Stunden

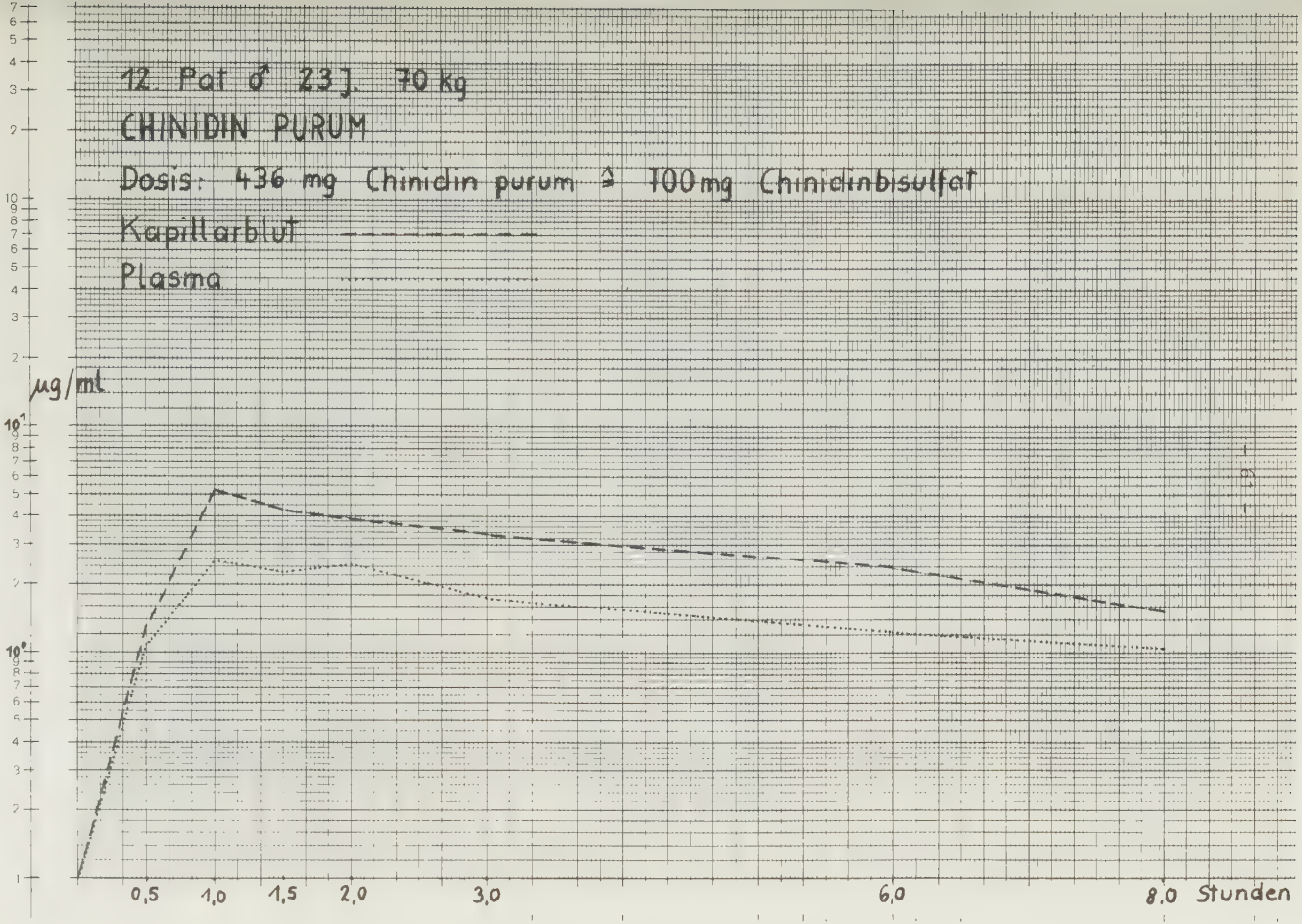

5 Pat. ♂ 28 J. 70 kg
CHINIDIN DURILES
Dosis: 700 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
8 Pat. ♂ 28 J. 69 kg
CHINIDIN PURUM
Dosis: 429 mg Chinidin purum ≙ 690 mg Chin. bis
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
8,0
Stunden


6 Pat. ♂ 24 J. 76 kg
CHINIDIN DURILES
Dosis: 760 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
10¹
10⁰
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
8,0
Stunden


9. Pat. ♂ 37 J. 79 kg
CHINIDIN PURUM
Dosis: 492 mg Chinidin purum ≙ 790 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
Stunden


10. Pat ♂ 42 J. 70,5 kg
CHINIDIN PURUM
Dosis: 429 mg Chinidin purum ≙ 705 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
µg/mL
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
8,0 Stunden


11. Pat ♀ 25 J. 62 kg
CHINIDIN PURUM
Dosis 386 mg Chinidin purum ≙ 620 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
8,0 Stunden


12. Pat ♂ 23 J. 70 kg
CHINIDIN PURUM
Dosis: 436 mg Chinidin purum ≙ 700 mg Chinidinbisulfat
Kapillarblut
Plasma
µg/ml
0,5
1,0
1,5
2,0
3,0
6,0
8,0
Stunden

Literaturverzeichnis

1. Armitage, A.K.: The Influence of Potassium Concentration on the Action of Quinidine and of Some Antimalarial Substances on Cardiac Muscle.
Brit. J. Pharmacol. 12, 74, 1957

2. Brodie, B.B., S. Udenfriend & J.E. Baer: The Estimation of Basic Organic Compounds in Biological Material.
I. General Principles.
J. Biol. Chem. 168, 299, 1947

3. Brodie, B.B., S. Udenfriend, W. Dill & G. Downing: The Estimation of Basic Organic Compounds in Biological Material.
II. Estimation of Fluorescent Compounds.
J. Biol. Chem. 168, 311, 1947

4. Conn, H.L. & R.J. Luchi: Some Quantitative Aspects of the Binding of Quinidine and Related Quinidine Compounds by Human Serum Albumin.
J. Clin. Invest. 40, 509, 1961

5. Conn, H.L.: Quinidine as an Antiarrhythmic Agent. Basic and Clinical Considerations. Advances in Cardiopulmonary.
Diseases II, 286, 1964

6. Cromér, G. & B. Jsaksson: Quantitative Determination of Quinidine in Plasma.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15, 553, 1963

7. Cullhed, U., A. Hamfelt & E. Malers: Serum Quinidine Concentration with Two Long-acting Quinidine Preparations.
Acta Med. Scand. 179, 401, 1966

8. Dawes, G.S.: Synthetic Substitutes for Quinidine.
Brit. J. Pharmacol. 1, 90, 1946

9. Ferrer, M.J., R.M. Harvey, L. Werkö, D.T. Dresdale, A. Cournand & D.W. Richards: Some Effects of Quinidine Sulfate on the Heart and Circulation in Man.
Am.Heart J. 36, 816, 1948

10. Hiatt, E., D. Brown, G. Quinn & K. Mac Duffie: The Blocking Action of the Cinchona Alkaloid and Certain Related Compounds on the Cardioinhibitory Vagus Endings of the Dog.
J. Pharmacol. & Exper. Therap. 85, 55 1945

11. Holland, W.C.: A Possible Mechanism of Action of Quinidine.
Am. J. Physiol. 190, 492, 1957

12. Raabe, P.: Synthese des Dihydrochinins 1931

13. Siitonen, L.: Quinidine Preparations of Prolonged Action.
Duodecim 80, 686, 1964

14. Sjögren, J.: Laboratory Control of Duretter (R), a Sustained Release Tablet.
Dansk T. Farm. 94, 189, 1960

15. Sokolow, M.: Interrelationships between Dose, Serum Concentration and Toxicity in the Treatment of Atrial Fibrillation with Quinidin
Circ. 14, 1003, 1950

16. Sokolow, M.: The Present Status of Therapy of the Cardiac Arrhythmias with Quinidine.
Am. Heart J. 42, 771, 1951

17. Sokolow, M. & Ball, R.E.: Factors influencing Conversion of chronical Atrial Fibrillation with special Reference to Serum Quinidine Concentration.
Circ. 14, 568, 1956

18. Vaughan-Williams, E.M.: The Mode of Action of Quinidine in Isolated Rabbit Atria Interrupted from Intracellular Potential Records.
Brit. J. Pharmacol. 13, 276, 1958

19. Weidmann, S.: Effects of Calcium Jons and Local Anesthetics on the Electrical Properties of Purkinje Fibers.
Am. J. Physiol. 129, 568, 1955

20. Schüttrumpf, G.: Über die Verteilung des Chinidins im menschlichen und tierischen Organismus. Inaugural-Dissertation, Heidelberg 1969 S.30.

Zum Schluß danke ich Herrn Professor Dr. med. H.J. Dengler für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seine wertvollen Anregungen und die mir jederzeit gewährte Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

12.9.1936 in Stuttgart als zweiter Sohn des Apothekers Karl Dieterich und seiner Ehefrau Margarete Dieterich, geb. Heinzerling, geboren.
27.2.1956 Zeugnis der Reife am Wagenburg-Gymnasium Stuttgart, Englisch erste Pflichtfremdsprache (9 Jahre), Latein zweite Pflichtfremdsprache (7 Jahre).
1.4.1956 bis 27.4.1961 Studium der Pharmazie an der Universität Tübingen.
30.4.1962 Bestallung als Apotheker.
1.5.1962 bis 31.10.1963 als Apotheker in einer öffentlichen Apotheke.
1.11.1963 bis 14.12.1968 Studium der Medizin an der Ruprecht-Karl-Universität zu Heidelberg.
14.12.1968 medizinisches Staatsexamen Heidelberg.
15.12.1968 bis 30.6.1969 Versorgung meiner beiden Kinder (geb. 1965 und 1966), die aus der Ehe mit der Studentin der Medizin Inge Dieterich, geb. Steinbronn, hervorgegangen waren. Meine Frau legte in dieser Zeit die ärztliche Prüfung in Heidelberg ab.
1.7.1969 bis 15.7.1970 Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Burgdorf (bei Hannover), 8 Monate Chirurgie, 4 1/2 Monate Innere Medizin.
30.6.1970 Approbation als Arzt.
16.7.1970 bis 31.12.1971 Assistentsarzt an der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses Reutlingen.
Seit 1.1.1972 als Assistentsarzt an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Reutlingen tätig.
1973 möchte ich mich als prakt. Arzt in einer kleineren Gemeinde bei Reutlingen niederlassen.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449